cena: 40,00 zł

NR **4** (18) | Volume **16**

Current Gynecologic Oncology

Official publication of Polish Gynecological Oncology Society / Organ Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
Journal affiliated by Polish Society of Colposcopy and Uterine Cervical Pathology / Pismo afiliowane przy Polskim Towarzystwie Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy

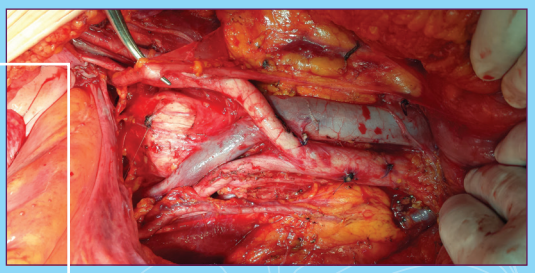
s. **208** Pacjentka z rakiem sromu – współczesne trendy leczenia na podstawie analizy materiału własnego

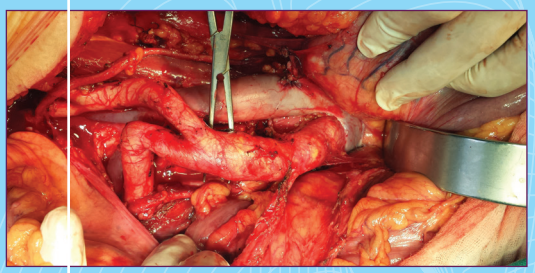
s. **216** Wytrzewienie miednicy mniejszej w nowoczesnej ginekologii onkologicznej – doświadczenia własne

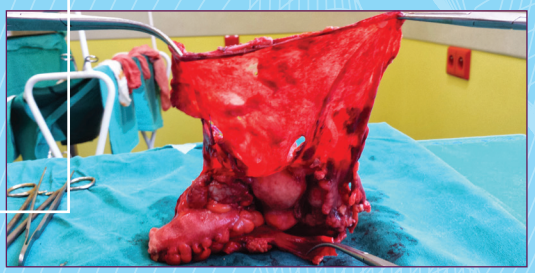
s. **224** Zależność pomiędzy morfologią krwi obwodowej i wybranymi czynnikami klinicznymi a stopniem zaawansowania i zróżnicowania raka trzonu macicy

s. **234** Palenie tytoniu i wirus HPV – cisi zabójcy

s. **245** Molekularna charakterystyka raka endometrium – czy wpłynie na nasze postępowanie kliniczne?







www.ginekologia.pl

Czasopismo indeksowane w: BASE, EBSCO, EMBASE, Google Scholar, Index Copernicus (111,14 pkt), Journal TOCs, Keepers Registry, MIAR, OpenAIRE, MNiSW (11 pkt), PBL, POL-index, Portico, PSJD, ProQuest – Summon, Scopus i WorldCat

ISSN 2081-1632
eISSN 2451-0750

Current Gynecologic Oncology

Official publication of Polish Gynecological Oncology Society / Organ Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
Journal affiliated by Polish Society of Colposcopy and Uterine Cervical Pathology / Pismo afiliowane przy Polskim Towarzystwie Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy

Redakcja/Wydawnictwo:
Editorial office:
Medical Communications
ul. Powsińska 34
02-903 Warszawa
tel.: 22 651 97 83
e-mail: redakcja@ginekologia.com.pl
www.ginekologia.com.pl

Editorial Secretary:
Marcin Mruwczyński
501 235 577
marcin.mruwczynski@medical.pl
Subscription:
Irena Pachecka
501 235 588
Advertising:
Elżbieta Tkaczyk-Iwanicka
501 507 044
Composition and setting:
Renata Sufczyńska
Translation:
Biuro Tłumaczeń Lingua Line
Proofreading:
Agnieszka Brach,
Malwina Łozińska,
Marta Durczyńska,
Marcin Mruwczyński

The Editors are not responsible for the contents of advertisements, publications and notices.

Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego

Current Gynecologic Oncology (stworzenie anglojęzycznych wersji wydawanych publikacji) – zadanie finansowane w ramach umowy 621/P-DUNdem/2018 ze środków Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego przeznaczonych na działalność upowszechniającą naukę.

Redaktor Naczelny
Editor-in-Chief
Antoni Basta
Kraków

Zastępca Redaktora Naczelnego
Vice Editor-in-Chief
Kazimierz Pityński
Kraków

Sekretarz Redaktora
Secretary of the Editor
Inga Ludwin
Kraków

Zespół Redakcyjny
Editorial Staff
Jan Bahyrycz · **Tomasz Banaś** · **Artur Ludwin** · **Jan Skupień**

Komitet Honorowy
Honorary Committee
Jörg Baltzer, Niemcy
Janusz Emerich, Gdańsk
Jan Kornafel, Wrocław
Joseph G. Schenker, Jerozolima
Jerzy Stelmachów, Warszawa
Krzysztof Urbański, Kraków

Komitet Naukowy
Editorial Board
Nadeem Abu-Rastum, Nowy Jork
Paweł Basta, Kraków
Mariusz Bidziński, Warszawa
Andrzej Bieńkiewicz, Łódź
Paweł Blecharz, Kraków
Lubomir Bodnar, Warszawa
Marek Budner, Berlin
Tenqiz Charkviani, Tbilisi
Piotr Chłosta, Kraków
Gerald Gitsch, Fryburg
Robert Jach, Kraków
Kazimierz Karolewski, Kraków
Vesna Kesić, Belgrad
Paweł Knapp, Białystok
Zbigniew Kojs, Kraków
Jan Kotarski, Lublin
Jolanta Kupryjańczyk, Warszawa
Maria Marchetti, Padwa
Janusz Marcickiewicz, Göteborg
Anna Markowska, Poznań
Janina Markowska, Poznań
Radosław Mądry, Poznań
Raj Naik, Londyn
Anita Olejek, Bytom
Ryszard Poręba, Tychy
Denis Querleu, Tuluza
Piotr Richter, Kraków
Andrzej Roszak, Poznań
Hüseyin Sahinbas, Bochum
Stefan Sajdak, Poznań
Włodzimierz Sawicki, Warszawa
Paolo Scollo, Catania
Jalid Sehouli, Berlin
Jan Stencl, Bratysława
Jacek Sznurkowski, Gdańsk
Beata Śpiewankiewicz, Warszawa
Laszlo Ungar, Gynor
Rene Verheijen, Utrecht
Ludmyla Vorobyeva, Kijów
Holger Wehner, Wihelmshaven
Łukasz Wicherek, Bydgoszcz

Spis treści
Table of contents

Czasopismo jest indeksowane w bazach: BASE – Bielefeld Academic Search Engine, EBSCO, EMBASE, Google Scholar, Index Copernicus, Journal TOCs, Keepers Registry, MIAR, OpenAIRE, MNiSW, POL-index, Polish Scientific Journals Database, Polskiej Bibliografii Lekarskiej, Portico, ProQuest – Summon, Scopus i WorldCat.

Zasady prenumeraty na stronie 223

Copyright 2018 by Medical Communications

„Current Gynecologic Oncology" jest czasopismem otwartym (*open journal*), dostępnym w postaci elektronicznej bez opłat i innych barier na licencji Creative Commons Uznanie autorstwa – Użycie niekomercyjne – Bez utworow zależnych – CC BY-NC-ND (pewne prawa zastrzeżone na rzecz wydawcy i autorów).

Zdjęcia na okładce wykorzystano dzięki uprzejmości i za zgodą Dra hab. n. med. Jacka Sznurkowskiego.

PRACE ORYGINALNE
ORIGINAL CONTRIBUTIONS 208

Paulina Kwiatkowska, Amanda Sochacka, Katarzyna Andruszkiewicz, Anita Jędrzejczyk, Mateusz Mokros, Jacek Suzin, Maria Szubert
Pacjentka z rakiem sromu – współczesne trendy leczenia na podstawie analizy materiału własnego
A patient with vulvar cancer – current treatment trends based on the analysis of own material 208

Justyna Kot, Joanna Spaczyńska, Magdalena Duda-Wiewiórka, Michał Mleko, Inga Ludwin, Kazimierz Pityński
Wytrzewienie miednicy mniejszej w nowoczesnej ginekologii onkologicznej – doświadczenia własne
Pelvic exenteration in modern gynecologic oncology – own experiences 216

Kamila Trepka, Piotr Bodzek, Anita Olejek
Zależność pomiędzy morfologią krwi obwodowej i wybranymi czynnikami klinicznymi a stopniem zaawansowania i zróżnicowania raka trzonu macicy
Complete blood count and selected clinical factors: are they related to the grade and stage of endometrial cancer? 224

Barbara Kozakiewicz, Małgorzata Chądzyńska, Marta Reczek, Zbigniew Jodkiewicz, Ewelina Goławska
Palenie tytoniu i wirus HPV – cisi zabójcy
Tobacco smoking and HPV – silent killers 234

PRACE POGLĄDOWE
REVIEWS 245

Kamila Krejczy, Aneta Cymbaluk-Płoska, Sebastian Kwiatkowski, Anita Chudecka-Głaz
Molekularna charakterystyka raka endometrium – czy wpłynie na nasze postępowanie kliniczne?
Molecular characteristics of endometrial cancer and their potential effect on clinical management 245

INDEKS 2018
INDEX 2018 253

REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC
INSTRUCTIONS FOR AUTHORS 257

Komunikat

Zapraszamy na zbliżający się

Krakowski Kongres Ginekologii i Endokrynologii

4–6 kwietnia 2019

Park Inn by Radisson Kraków
ul. Monte Cassino 2, Kraków

Gość specjalny: prof. dr hab. Mats Brännström (Szwecja, Gothenburg, Sahlgrenska Academy), szef zespołu, który dokonał pierwszego na świecie udanego przeszczepu macicy.

Tematyka kongresu:

- Zaburzenia cyklu miesiączkowego
- Niepłodność
- Ciąża powikłana zaburzeniami endokrynologicznymi
- Leczenie hormonalne
- Zespoły hiperandrogenne
- Ginekologia ambulatoryjna
- Histerektomia – najlepszy sposób dostępu
- Histeroskopia
- Inne zaawansowane zabiegi endoskopowe
- Neuropelwiologia – nowe podejście do leczenia przewlekłych bólów miednicy mniejszej
- Małoinwazyjna ginekologia estetyczna

Szczegółowe informacje dotyczące konferencji dostępne są na stronie: **www.kkgie.pl**

Kontakt dla uczestników kongresu: **zgloszenia@frog.krakow.pl**

tel.: 12 424 81 33

Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Pityński
Kierownik Katedry Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum

Prof. UJ, dr hab. n. med. Robert Jach
Kierownik Kliniki Endokrynologii
Ginekologicznej i Ginekologii
Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum

KRAKOWSKI KONGRES GINEKOLOGII I ENDOKRYNOLOGII

II KRAKOWSKA KONFERENCJA **GINEKOLOGII MAŁOINWAZYJNEJ**

III KONFERENCJA **ENDOKRYNOLOGII GINEKOLOGICZNEJ I ROZRODCZOŚCI**

04-06.04.2019

Gość specjalny:

Prof. dr hab. Mats Brännström
(Szwecja, Gothenburg, Sahlgrenska Academy)
Szef zespołu, który dokonał
pierwszego na świecie udanego przeszczepu macicy.

PROGRAM KONGRESU

Kraków

UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

KRAKOWSKI
KONGRES
GINEKOLOGII I
ENDOKRYNOLOGII

II KRAKOWSKA
KONFERENCJA
GINEKOLOGII
MAŁOINWAZYJNEJ

III KONFERENCJA
ENDOKRYNOLOGII
GINEKOLOGICZNEJ
I ROZRODCZOŚCI

Dzień 1 | Czwartek | 4 kwietnia 2019 roku

SESJA 1. Zaburzenia cyklu

08:40 - 09:00 **Podwzgórzowy brak miesiączki**
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński

09:00 - 09:20 **Postepowanie z zaburzeniami funkcji tarczycy a zdrowie prokreacyjne**
Prof. dr hab. n. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk

09:20 - 09:40 **Hiperprolaktynemia w ginekologii**
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński

09:40 - 10:00 **POI jak leczyć? - postępowanie z pacjentką**
Dr n. med. Małgorzata Bińkowska

10:00 - 10:20 **Zespół Turnera - od narodzin do dorosłości**
Dr n. med. Magdalena Krzyczkowska-Sendrakowska

10:20 - 10:35 **Dyskusja**

10:35 - 10:45 **Przerwa kawowa**

SESJA 2. Niepłodność

10:45 - 11:05 **IVF a PCOS**
Dr Giuseppe D'Amato

11:05 - 11:25 **PCOS a niepłodność**
Prof. dr hab. n. med. Paweł Madej

11:25 - 11:45 **Endometrioza w aspekcie niepłodności**
Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Szczepańska

11:45 - 12:05 **Techniki wspomaganego rozrodu - nowe terapie, nowe wyzwania. Od indukcji owulacji do receptywności endometrium**
Prof. dr hab. n. med. Rafał Kurzawa

12:05 - 12:35 **Niepłodność partnerska: diagnostyka i leczenie w praktyce**
Dr n. med. Wojciech Pabian

12:35 - 12:50 **Dyskusja**

SESJA 3. Powikłania endokrynologiczne ciąży

12:50 - 13:10 **Cukrzyca przedciążowa: najnowsze wytyczne**
Prof. dr hab. n. med. Maciej Małecki

13:10 - 13:30 **Choroby tarczycy a ciąża - aktualne standardy postępowania**
Prof. dr hab. n. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk

13:30 - 13:50 **Ciąża w chorobach nadnerczy**
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński

13:50 - 14:05 **Dyskusja**

14:05 - 15:00 **Lunch**

SESJA 4. Leczenie hormonalne

15:00 - 15:20 **Aktualne standardy hormonalnej terapii menopauzy**
Dr n. med. Małgorzata Bińkowska

15:20 - 15:40 **Jak nie utyć po menopauzie**
Dr n. med. Magdalena Krzyczkowska-Sendrakowska

15:40 - 16:00 **Czy usunięcie jajników przyspiesza proces starzenia?**
Dr n. med. Małgorzata Bińkowska

16:00 - 16:20 **Stosowanie testosteronu i DHEA u kobiet**
Dr n. med. Ewa Drozd-Styk

16:20 - 16:40 **Zalety i wady hormonalnej antykoncepcji**
Dr n. med. Małgorzata Bińkowska

16:40 - 16:55 **Dyskusja**

16:55 - 17:05 **Przerwa kawowa**

SESJA 5. Zespoły hiperandrogenne

17:05 - 17:25 **PCOS i zespoły androgenizacji w codziennej praktyce lekarskiej**
Dr n. med. Magdalena Krzyczkowska-Sendrakowska

17:25 - 17:45 **WPN u dorosłej kobiety-postępowanie**
Dr n. med. Katarzyna Tyrawa

17:45 - 18:05 **Metformina w PCOS - stary lek w nowym świetle**
Dr n. med. Magdalena Krzyczkowska-Sendrakowska

18:05 - 18:20 **Dyskusja**

Kraków

UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

KRAKOWSKI
KONGRES
GINEKOLOGII I
ENDOKRYNOLOGII

II KRAKOWSKA
KONFERENCJA
GINEKOLOGII
MAŁOINWAZYJNEJ

III KONFERENCJA
ENDOKRYNOLOGII
GINEKOLOGICZNEJ
I ROZRODCZOŚCI

Dzień 2 | Piątek | 5 kwietnia 2019 roku

SESJA 1. Ginekologia ambulatoryjna

09:00 - 09:20 **Oparte na dowodach naukowych postępowanie w AUB-HMB**
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski

09:20 - 09:40 **Anestezja/analgezja w ginekologii ambulatoryjnej**
Dr hab. n. med. Michał Gaca

09:40 - 10:00 **Sonohisterografia 2D i 3D a histeroskopia diagnostyczna**
Dr hab. n. med. Inga Ludwin

10:00 - 10:20 **Ambulatoryjna histeroskopia operacyjna- za i przeciw**
Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Baranowski

10:20 - 10:40 **Nowe urządzenia i wybór metody leczenia zmian przednowotworowych szyjki macicy**
Prof. dr hab. n. med. Ewa Nowak - Markwitz

10:40 - 11:00 **Rola i miejsce badania genetycznego w terapii raka jajnika**
Prof. dr hab. Marek Sanak
Prof. dr hab. Kazimierz Pityński

11:00 - 11:15 **Dyskusja**

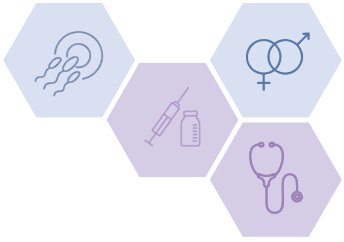
11:15 - 11:30 **Przerwa kawowa**

11:30 - 11:45 **Uroczyste otwarcie Kongresu**

11:45 - 12:15 **Prof. dr hab. Mats Brannstrom** (Szwecja):
Transplantacja macicy - aktualny stan wiedzy oraz perspektywy na przyszłość
Uterus transplantation: current status and future perspectives

12:15 - 12:45 **Prof. dr. h.c.mult. Hans-Rudolf Tinneberg** (Niemcy)
Zalety małoinwazyjnej chirurgii ginekologicznej
Finding the Value of Minimally Invasive Gynecologic Surgery

12:45 - 14:00 **Lunch**



SESJA 2. Histerektomia - najlepszy sposób dostępu

14:00 - 14:20 **Badanie ultrasonograficzne przed zabiegiem operacyjnym**
Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki

14:20 - 14:40 **Histerektomia przezpochwowa w dobie chirurgii małoinwazyjnej**
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Malinowski

14:40 - 15:00 **Histerektomia laparoskopowa**
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Witek

15:00 - 15:15 **Operacje w asyście robota**
Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Pityński

15:15 - 15:35 **Optymalny minimalnie inwazyjny dostęp do usunięcia dużej macicy**
Prof. dr hab. n. med. Stefan Sajdak

15:35 - 15:55 **Minimalnie inwazyjne procedury u otyłych**
Dr hab. n. med. Tomasz Kluz

15:55 - 16:15 **Aktualne stanowisko FDA i towarzystw naukowych odnośnie morcelacji**
Prof. dr hab. n. med. Maciej Wilczak

16:15 - 16:30 **Dyskusja**

16:30 - 16:40 **Przerwa kawowa**

SESJA 3. Inne zaawansowane zabiegi endoskopowe

16:45 - 17:05 **Laparoskopowe zabiegi w ginekologii onkologicznej - za i przeciw**
Dr hab. n. med. Dariusz Wydra

17:05 - 17:25 **Aktualne podejście do resekcji jelit w endometriozie głęboko naciekającej**
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Szyłło

17:25 - 17:45 **Minimalnie inwazyjne zabiegi w terapii paliatywnej**
Dr hab. n. med. Rafał Tarkowski

17:45 - 18:05 **Elektrochirurgia w ginekologii małoinwazyjnej**
Dr hab. n. med. Paweł Basta

18:05 - 18:20 **Chemioterapia zaawansowanego raka jajnika**
Dr hab. n.med. Lubomir Bodnar

18:20 - 18:30 **Dyskusja**

20.30 - **Spotkanie towarzyskie**

Kraków

UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

KRAKOWSKI
KONGRES
GINEKOLOGII I
ENDOKRYNOLOGII

II KRAKOWSKA
KONFERENCJA
GINEKOLOGII
MAŁOINWAZYJNEJ

III KONFERENCJA
ENDOKRYNOLOGII
GINEKOLOGICZNEJ
I ROZRODCZOŚCI

Dzień 3 | Sobota | 6 kwietnia 2019 roku

SESJA 4. Histeroskopowe i inne małoinwazyjne zabiegi endoskopowe

09:00 - 09:20 **Praktyczne wykorzystanie modelu ADNEX grupy IOTA w przedoperacyjnej diagnostyce guzów złośliwych jajnika u kobiet**
Prof. dr hab. Artur Czekierdowski

09:20 - 09:40 **Neuropelwiologia - nowe podejście do leczenia przewlekłych bóli miednicy mniejszej**
Dr hab. n. med. Małgorzata Kołodziej (Niemcy)

09:40 - 10:00 **Minimalnie inwazyjne leczenie objawowych zachyłków w bliźnie po cięciu cesarskim**
Dr hab. n. med. Artur Ludwin

10:00 - 10:20 **Diagnostyka ciąży w bliźnie po cięciu cesarskim**
Prof. dr hab. n. med. Hubert Huras

10:20 - 10:40 **Najczęstsze wyzwania w diagnostyce ultrasonograficznej w ginekologii**
Dr hab. n. med. Marcin Wiecheć

10:40 - 10:55 **Dyskusja**

10:55 - 11:10 **Przerwa kawowa**

SESJA 5. Małoinwazyjna ginekologia estetyczna **[część I]**

11:10 - 11:30 **Laser i RF w ginekologii estetycznej i rekonstrukcyjnej - czy to historia czy przyszłość ?**
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Paszkowski

11:30 - 11:50 **Lipomodeling poprokreacyjny**
dr n. med. Andrzej Barwijuk

10:50 - 12:10 **Leczenie schorzeń nowotworowych i nienowotworowych sromu - czy jest miejsce dla zabiegów ginekologii estetycznej ?**
Prof. dr hab. n. med. Anita Olejek

12:10 - 12:30 **HIFU w ginekologii plastycznej**
dr n. med. Piotr Kolczewski

12:30 - 12:50 **LVR (Laser Vaginal Rejuvenation) - jako jedna z metod vaginoplastyki**
Prof. dr hab. n. med. Dariusz Szpurek

12:50 - 13:10 **Przerwa kawowa**

SESJA 5. Małoinwazyjna ginekologia estetyczna **[część II]**

13:10 - 13:30 **Jak skutecznie diagnozować i leczyć nietrzymanie moczu u kobiet**
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Rechberger

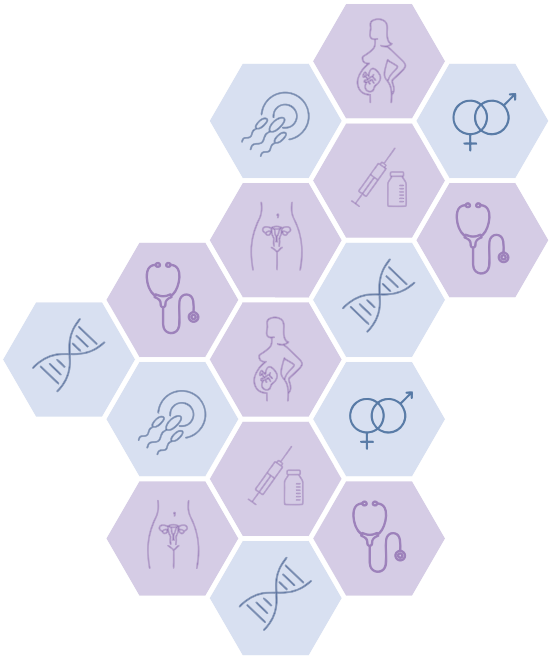
13:30 - 13:50 **Pogranicza ginekologii plastycznej i uroginekologii - plastyka krocza**
Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Baranowski

13:50 - 14:10 **Stare stało się nowe - rola zabiegów pochwowych w POP**
dr hab. n. med. Klaudia Stangel - Wójcikiewicz

14:10 - 14:30 **Techniki labioplastyki przy użyciu małoinwazyjnych technologii cięcia i koagulacji**
Dr Michał Barwijuk

14:30 - 14:50 **Metody terapeutyczne w ginekologii estetycznej - co do czego i jak skuteczne ?**
Dr Tomasz Basta

14:50 - 15:10 Podsumowanie i zakończenie Kongresu



Kraków

UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

© Curr Gynecol Oncol 2018, 16 (4), p. 208–215
DOI: 10.15557/CGO.2018.0024

Paulina Kwiatkowska[1], Amanda Sochacka[1], Katarzyna Andruszkiewicz[1], Anita Jędrzejczyk[1], Mateusz Mokros[2], Jacek Suzin[3], Maria Szubert[1]

Received: 06.07.2018
Accepted: 07.12.2018
Published: 31.12.2018

Pacjentka z rakiem sromu – współczesne trendy leczenia na podstawie analizy materiału własnego

A patient with vulvar cancer – current treatment trends based on the analysis of own material

[1] Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Pirogowa w Łodzi, Łódź, Polska
[2] Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Centralny Szpital Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Łódź, Polska
[3] Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Pirogowa, Łódź, Polska
Adres do korespondencji: Paulina Kwiatkowska, Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Pirogowa, ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź, tel.: +48 531 624 444, e-mail: paulinakwiatkowska.w@gmail.com

[1] Clinic of Gynecological Surgery and Oncology, Medical University of Lodz, M. Pirogow's Teaching Hospital in Lodz, Łódź, Poland
[2] Department of Internal Diseases, Diabetology, and Clinical Pharmacology, Central Clinical Hospital of the Medical University of Lodz, Łódź, Poland
[3] Department of Gynecology and Obstetrics, M. Pirogow's Teaching Hospital in Lodz, Łódź, Poland
Correspondence: Paulina Kwiatkowska, Clinic of Gynecological Surgery and Oncology, Medical University of Lodz, M. Pirogow's Teaching Hospital, Wileńska 37, 94-029 Łódź, Poland, tel.: +48 531 624 444, e-mail: paulinakwiatkowska.w@gmail.com

Streszczenie

Cel: Celem pracy było zbadanie czynników ryzyka, protokołów postępowania oraz wyników leczenia pacjentek ze zmianami sromu, ze szczególnym uwzględnieniem raka sromu. **Materiał i metodyka:** Zastosowano retrospektywne badanie obserwacyjne. Analiza materiału klinicznego objęła 86 pacjentek operowanych w latach 2010–2016 z powodu guzów i zmian występujących na sromie w Klinice Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Dziewięć z nich po operacji zostało wykluczonych z dalszej analizy z powodu braku kluczowych danych. Dane analizowano statystycznie w grupie z łagodnymi (B) i złośliwymi (M) zmianami za pomocą programu Statistica 13. Zastosowano analizę wariancji dla porównań między grupami, a zależność między dwiema zmiennymi ciągłymi oceniono za pomocą współczynnika korelacji Pearsona. **Wyniki:** U 33 pacjentek z 77 analizowanych stwierdzono zmiany złośliwe (42,86%). Pacjentki w grupie M były istotnie starsze (60,12 *vs* 70,6 roku; $p < 0{,}001$), nie było natomiast istotnej różnicy, jeśli chodzi o wskaźnik masy ciała, liczbę ciąż ($p = 0{,}9$), tryb porodu ($p = 0{,}26$), czas wystąpienia menopauzy i palenie tytoniu między grupą M i B. Wewnątrznabłonkowa neoplazja sromu była znacznie częściej rozpoznawana w grupie B (30% pacjentek w porównaniu z 3% w grupie M; $p < 0{,}01$). Nie stwierdzono korelacji pomiędzy wiekiem w chwili rozpoznania a wielkością guza sromu. Odnotowano natomiast słabą dodatnią korelację między wiekiem a długością hospitalizacji z powodu operacji. W badaniu długofalowym *follow-up* odpowiedź uzyskano u 32% pacjentek z grupy M. Przeżycie pięcioletnie stwierdzono u 67% chorych kobiet – wszystkie leczone były we wczesnym stadium choroby. **Wnioski:** Częstość występowania raka sromu jest istotnie wyższa u kobiet po menopauzie niż przed menopauzą. Współistnienie wewnątrznabłonkowej neoplazji sromu i raka sromu nie zostało udowodnione w analizowanej grupie. Leczenie chirurgiczne, będące najlepszym wyborem we wczesnym stadium choroby (stadium I i II), zapewnia wysoki odsetek przeżycia następnych pięciu lat.

Słowa kluczowe: rak sromu, VIN, dysplazja sromu

Abstract

Aim: The objective of the study was to analyze risk factors, treatment protocols and outcomes in patients with vulvar tumor, vulvar cancer in particular. **Material and methods:** This was a retrospective observational study; a total of 86 patients receiving surgical treatment due to vulvar tumors in the Clinic of Gynecological Surgery and Oncology of the Medical University of Lodz between 2010 and 2016 were included in the study. Nine patients were excluded from the study due to the lack of key data. The data were analyzed statistically using Statistica 13 in two groups – a group with benign lesions (B) and a group with malignancies (M). Analysis of variance was used for intergroup comparisons, and Pearson correlation coefficient was used to measure the correlation between continuous variables. **Results:** Out of 77 patients, 33 were diagnosed with malignant tumors (42.86%). The patients in the M group were statistically significantly older (60.12 vs. 70.6, $p > 0.001$), while no significant differences regarding body mass index, parity ($p = 0.9$), mode of delivery ($p = 0.26$), the time of menopause

© Medical Communications Sp. z o.o. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (CC BY-NC-ND). Reproduction is permitted for personal, educational, non-commercial use, provided that the original article is in whole, unmodified, and properly cited.

onset and smoking tobacco were found between the two groups. Vulvar intraepithelial neoplasia was statistically significantly more common in group B (30% vs. 3% in group M; $p < 0.01$). No correlation was found between the age at diagnosis and the size of vulvar tumor. A weak positive relationship was observed between age and the length of postoperative hospitalization. A long-term follow-up response was obtained in 32% of patients from the M group. Five-year survival was observed in 67% of women – all patients received surgical treatment in the early stage of the disease. **Conclusions:** The incidence of vulvar cancer was significantly higher among postmenopausal vs. premenopausal patients. The coexistence of vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar cancer was not reported in the analyzed group. Surgical treatment, which is the best choice in the early stage of the disease, ensures high rates of 5-year survival.

Keywords: vulvar cancer, vulvar intrapepithelial neoplasia (VIN), vulvar dysplasia

WSTĘP

Rak sromu jest rzadko występującym nowotworem złośliwym, jednak w ostatnim czasie zauważa się tendencję wzrostową zachorowań. W Polsce w ostatniej dekadzie u dorosłych młodych kobiet (20–44 lata) i kobiet w średnim wieku zachorowalność utrzymuje się na stałym poziomie. W latach 1999–2012 liczba zdiagnozowanych przypadków raka sromu w Polsce wynosiła 5958, a częstość występowania wahała się od 0,99 do 1,18 ASR (*age-standardized rate*, współczynniki standaryzowane względem wieku), przy czym odnotowano istotną tendencję do spadku częstości zachorowań[1]. U starszych kobiet obserwuje się nieznaczny spadek zachorowalności[2]. Szczyt zachorowań na raka sromu przypada na 65.–70. rok życia[3]. Pierwotnego raka sromu poprzedza zwykle wystąpienie nieinwazyjnego stanu przedrakowego, np. liszaja twardzinowego, który poprzedza rozwój raka rogowaciejącego, lub neoplazji wewnątrznabłonkowej sromu (*vulvar intraepithelial neoplasia*, VIN), poprzedzającej rozwój raka płaskonabłonkowego[4].

Stany przedrakowe pojawiają się przeważnie wieloogniskowo, jednak mogą niestety być niewidoczne w badaniu pod kontrolą wzroku.

Wśród czynników ryzyka wystąpienia raka sromu wymienić należy:

- liszaj twardzinowy sromu;
- VIN;
- dużą liczbę partnerów seksualnych;
- wcześnie rozpoczęte współżycie płciowe;
- zakażenie HPV lub HIV;
- palenie tytoniu;
- niski status socjoekonomiczny[5].

Nowotwory złośliwe sromu kategoryzuje się według klasyfikacji Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) z 2009 roku, w powiązaniu z systemem TNM opracowanym przez Międzynarodową Unię Walki z Rakiem (Union for International Cancer Control, UICC), który obowiązuje od 2010 roku. Wyróżniamy cztery stopnie klasyfikacji: od IA – kiedy mamy do czynienia ze zmianami o średnicy mniejszej bądź równej 2 cm i nacieku podścieliska mniejszym bądź równym 1 mm, bez przerzutów do węzłów chłonnych – aż do stopnia IV, w którym występują

INTRODUCTION

Although vulvar cancer is a rare malignancy, a growing tendency in its incidence has been recently observed. In Poland, the incidence of vulvar cancer among young adult (20–44 years) and middle-aged women remains stable. There were 5,958 diagnosed cases in Poland between 1999 and 2012, with age-standardized rate (ASR) ranging between 0.99 and 1.18, and with a decreasing tendency in the incidence[1]. Also, a slight decrease in the incidence is seen among older women[2]. Peak incidence of vulvar cancer is observed in women aged between 65 and 70 years[3]. Primary vulvar cancer is usually preceded by a non-invasive precancerous condition, e.g. lichen sclerosus preceding keratinizing squamous carcinoma or vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) preceding squamous cell carcinoma[4].

Precancerous conditions are usually multifocal, but may be undetectable by visual inspection.

Risk factors for vulvar cancer include:

- vulvar lichen sclerosus;
- VIN;
- multiple sexual partners;
- early onset of sexual intercourse;
- HPV or HIV infection;
- smoking tobacco;
- low socioeconomic status[5].

Vulvar malignancies are classified according to the 2009 FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) staging system in conjunction with the 2010 TNM classification system, which was developed by the Union for International Cancer Control (UICC). Four stages have been distinguished: from stage IA – lesions ≤2 cm in diameter and stromal invasion ≤ 1 mm, with no lymph node involvement, to stage IV – with distant metastases, including pelvic lymph nodes[6]. There are two types of squamous cell carcinoma (SCC) of the vulva, which differ in their etiology, epidemiology, pathogenesis and morphological/clinical picture:

- SCC-HPV-linked – vulvar SCC associated with human papilloma virus (HPV) infection; develops as a result of VIN progression (vulvar intraepithelial neoplasia undifferential form of VIN); the risk of undifferented VIN progression into invasive vulvar SCC is estimated at 3–4%;

przerzuty odległe, włączając w to węzły chłonne miednicy[6]. Aktualnie wyróżnia się dwie grupy raka płaskonabłonkowego sromu (*squamous cell carcinoma*, SCC), różniące się pod względem etiologii, charakterystyki epidemiologicznej, patogenezy i obrazu morfologiczno-klinicznego:

- *SCC-HPV-linked* – rak sromu związany z infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus*, HPV); powstaje w wyniku progresji śródnabłonkowej neoplazji sromu – VIN niezróżnicowanego (*vulvar intraepithelial neoplasia undifferential form of VIN*); prawdopodobieństwo progresji niezróżnicowanego VIN do inwazyjnego raka sromu SCC wynosi 3–4%;
- *SCC-non-HPV-linked* – rak sromu niezwiązany z infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego; powstaje w wyniku progresji VIN zróżnicowanego (*differentiated form of VIN*)[7].

Rak sromu *SCC-HPV-linked* dotyczy głównie młodych kobiet i odpowiada za około 30% przypadków – w postaci ostro odgraniczonych grudek i plam występujących ponad poziom skóry niezmienionej. Brak jest zwiększonej ekspresji p53.

Natomiast rak sromu *SCC-non-HPV-linked* dotyczy głównie kobiet starszych. Jest to typ histopatologiczny rogowaciejący, który występuje w postaci pojedynczych dużych ognisk, wykazujących znaczną ekspresję p53 i aneuploidię DNA. Prawdopodobieństwo progresji zróżnicowanego VIN do inwazyjnego raka sromu wynosi 10–40%, przy czym nie do końca poznany jest udział egzo- i endogennych karcynogenów.

SCC związane z infekcją HPV mają korzystniejsze rokowanie w porównaniu z SCC niezwiązanymi z infekcją HPV[8].

Celem prezentowanej pracy jest przeanalizowanie czynników ryzyka raka sromu w grupie kobiet operowanych z powodu zmian występujących na sromie oraz ocena okresu pooperacyjnego oraz przeżyć w grupie kobiet z rakiem sromu.

MATERIAŁ I METODA

Metodykę pracy oparto na retrospektywnym badaniu obserwacyjnym poszerzonym o prospektywną ocenę przeżyć pacjentek po leczeniu. Analiza materiału klinicznego objęła 86 pacjentek operowanych w latach 2010–2016 w Klinice Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z powodu guzów i zmian występujących na sromie. Badano czynniki ryzyka raka sromu – wiek, palenie tytoniu, choroby dodatkowe, z uwzględnieniem chorób z autoagresji, liczbę ciąż i sposób ich rozwiązania, warunki socjodemograficzne. Analizie poddano również długość trwania objawów choroby oraz zależność czasu ich wystąpienia od wielkości zmiany. Oceniono wpływ wieku pacjentek na długość hospitalizacji.

Badane kobiety podzielono w zależności od uzyskanego wyniku histopatologicznego – na grupę ze zmianami łagodnymi (B) i złośliwymi (M). Dane dotyczące terapii następowej i przeżyć pacjentek zebrano dla grupy M w trakcie

- SCC-non-HPV-linked – vulvar SCC not associated with HPV infection; develops as a result of differentiated VIN progression[7].

The SCC-HPV-linked is more common among young women, accounting for about 30% of cases – in the form of sharply demarcated papule and spots rising slightly above the level of unchanged skin. No increased p53 expression is observed.

The SCC-non-HPV-linked in more frequent in older women. This is a keratinizing histological type occurring in the form of large single focal lesions with significant p53 expression and DNA aneuploidy. The risk of undifferentiated VIN progression into invasive vulvar cancer is estimated at 10–40%. However, the involvement of exo- and endogenous carcinogens is not fully understood.

HPV-related SCCs have better prognosis compared to HPV-unrelated SCCs[8].

The aim of the paper was to analyze risk factors for vulvar cancer in women receiving surgical treatment due to vulvar tumors as well as to assess the postoperative period and survival rates in this group of patients.

MATERIAL AND METHODS

This was a retrospective observational study extended to include a prospective analysis of post-treatment survival rates. A total of 86 patients receiving surgical treatment in the Clinic of Gynecological Surgery and Oncology of the Medical University of Lodz between 2010 and 2016 due to vulvar tumors and lesions were included in the study. Risk factors for vulvar cancer, such as age, smoking tobacco, comorbidities (including autoaggressive diseases), parity and mode of delivery as well as sociodemographic factors, were analyzed. Also, symptom duration and a relationship between symptom onset and the size of lesions were evaluated. The correlation between patient age and the length of hospital stay was also analyzed.

The patients were divided into two groups, depending on their histopathological findings: group B (benign lesions) and group M (malignant lesions). Data on adjuvant therapy and survival rates were collected only for the M group, using a telephone questionnaire. The study was approved by the Bioethics Committee of the Medical University of Lodz. The data were analyzed statistically using the Statistica 13 PL. Intergroup comparisons were performed using the analysis of variance; the hypothesis of variance homogeneity was verified using the Levene's test. The relationship between two continuous variables was evaluated using the Pearson correlation coefficient. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

From the 86 patients diagnosed due to vulvar tumors, 9 were excluded due to the lack of key data (incomplete diagnosis). A total of 77 patients with histopathological diagnosis were included in the study.

DOI: 10.15557/CGO.2018.0024

ankiet telefonicznych. Na badanie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi. Zebrane dane poddano analizie statystycznej w programie Statistica 13 PL. Porównanie międzygrupowe przeprowadzono za pomocą analizy wariancji; hipotezę o jednorodności wariancji weryfikowano za pomocą testu Levene'a. Zależność między dwiema zmiennymi ciągłymi oceniono za pomocą współczynnika korelacji Pearsona. Za wynik istotny statystycznie uznano $p < 0,05$.

WYNIKI

Z grupy 86 chorych diagnozowanych z powodu guzów sromu wyłączono 9 pacjentek z powodu braku kluczowych danych (niepełne rozpoznanie). W badaniu uwzględniono więc 77 pacjentek z rozpoznaniem histopatologicznym.

U 57,14%, tj. 44 pacjentek, stwierdzono zmianę łagodną, natomiast u 42,86%, tj. 33 pacjentek – zmianę złośliwą, przy czym u 66,67% pacjentek ze zmianą złośliwą (tj. 22 osób) guz miał średnicę większą niż 2 cm.

Poddając weryfikacji wskaźnik masy ciała (*body mass index*, BMI), wykazano, iż w analizowanej populacji średni BMI przewyższał normę i wyniósł 27,91 – według podstawowej klasyfikacji BMI ≥25 wskazuje na nadwagę. Mimo to przeważały osoby o mniejszej od średniej masie ciała dla całej badanej populacji (38,64% dla osób ze zmianami łagodnymi, 57,58% dla osób ze zmianami złośliwymi). Po dokładnej analizie zapisów okazało się, że wśród pacjentek była osoba o skrajnie wysokim poziomie wskaźnika BMI – 66,89, co według poszerzonej klasyfikacji wskazuje na III stopień otyłości. Jednak nawet po wyeliminowaniu wyników tej osoby średnie BMI obniżyło się tylko nieznacznie – do poziomu 27,26. Może to więc potwierdzać, iż poziom wskaźnika BMI nie wpływa istotnie na ryzyko wystąpienia zmian nowotworowych w obrębie sromu (tab. 1).

Wśród czynników ryzyka wystąpienia guza sromu wymienia się palenie tytoniu – w analizowanej populacji czynnik ten nie odgrywa jednak istotnego znaczenia. Zarówno wśród kobiet ze zmianą łagodną, jak i tych ze zmianą złośliwą przeważa odsetek niepalących – odpowiednio 56,82% i 69,70% ($p = 0,26$).

Kolejne wymieniane w literaturze czynniki ryzyka – takie jak występowanie dysplazji, liszaja twardzinowego sromu czy zakażenia wirusem HPV – w badanej grupie pacjentek również nie były istotnymi determinantami nowotworu sromu. Należy doprecyzować, że analizowano występowanie HPV na podstawie cech histopatologicznych, a nie badania molekularnego.

Wskaźnik, który także uwzględniono podczas analizy przeprowadzonej na wybranej grupie chorych, stanowiła historia ciąż – 79,22% kobiet przebyło ciążę, przy czym większość, tj. 64,94%, dwa lub więcej razy. Podobnie sytuacja się przedstawiała, jeśli chodzi o liczbę porodów: 57,14% chorych rodziło dwa i więcej razy – blisko 67% tych ze stwierdzoną zmianą złośliwą i 50% ze zmianą łagodną.

Benign lesions were diagnosed in 57.14% (44), and malignancies were diagnosed with 42.86% (33) of patients, including 66.67% (22) of patients with malignant tumors greater than 2 cm in diameter.

Body mass index (BMI) analysis showed that the mean BMI in the study population was higher than normal, i.e. 27.91 (BMI ≥25 indicates overweight). However, patients with lower mean body weight dominated in the study population (38.64% of patients with benign lesions, and 57.58% of patients with malignancies). A detailed analysis of medical records showed that one of the patients had an extremely high BMI of 66.89, which indicates grade III obesity. However, elimination of this BMI value resulted in only slight mean MBI decrease (27.26). This may confirm that BMI has no significant impact on the risk of vulvar neoplasms (Tab. 1).

Although smoking tobacco is considered one of the risk factors for vulvar tumor, it seems that this factor does not play a significant role in the study population. The percentage of smokers among women with benign and malignant lesions was 56.82% and 69.70%, respectively ($p = 0.26$).

Similarly, other risk factors mentioned in the literature, such as dysplasia, lichen sclerosus of the vulva or HPV infection, were not significant determinants of vulvar cancer in the study population. It should be clarified that HPV infection was analyzed based on histopathological features rather than molecular testing.

Parity was another analyzed factor. A total of 79.22% of patients had a history of pregnancy, with majority (64.94%) of patients reporting two or more pregnancies. A similar situation was observed for the number of births: 57.14% of patients had two or more childbirths, including almost 67% of patients with malignancy and 50% of patients with benign lesions. A vast majority of patients had a vaginal delivery, i.e. 63.64% of patients with benign lesions and 60.61% with malignancies. It may be therefore concluded that there is no statistically significant correlation between the type of vulvar lesion and the number of pregnancies, miscarriages, or vaginal deliveries.

Mean age at which the last menstrual period occurred was 48.55 years in group B, and it was similar to the age reported in the M group. Correlation coefficient between patient age and mean tumor size was $R = -0.032$; $p = 0.84$ – poor, statistically insignificant correlation. Therefore, no correlation was observed between age at which cancer developed and tumor diameter.

The correlation coefficient between patient age and the length of hospital stay was $R = 0.25$, $p = 0.037$ – a weak positive statistically significant correlation. The mean length of hospital stay was 11.18 days. Uneventful postoperative period was reported for 96.10% of patients. Complications reported in the study group included wound healing through granulation tissue, right inguinal lymph accumulation and thrombosis of the lower limb. In the *F*-test: $F = 0.85$, $p = 0.49$ – the differences in the length of hospital stay between comorbidity groups were not statistically significant.

	Liczba obserwacji *Number of observations*	**Minimum** *Min*	**Maksimum** *Max*	**Q1**	**Mediana** *Median*	**Q3**	**Odchylenie standardowe** *Standard deviation*	**Średnia** *Mean*
Wiek pacjentki *Patient age*	75	23	89	59,00	64,00	73,50	13,21	64,49
Zmiana łagodna *Benign*	42	23	82	51,75	63,00	70,50	13,52	60,12
Zmiana złośliwa *Malignant*	33	56	89	63,00	67,00	77,00	10,16	70,06
Wzrost *Height*	62	145	178	154	160	164	6,54	159,15
Zmiana łagodna *Benign*	34	152	178	158	160	164	5,50	160,94
Zmiana złośliwa *Malignant*	28	145	170	151,5	154,5	164	6,91	156,96
Waga *Weight*	61	49	167	60,00	67,00	76,00	17,08	70,72
Zmiana łagodna *Benign*	34	52	167	64,25	73,00	78,75	19,01	73,71
Zmiana złośliwa *Malignant*	27	49	106	59,00	64,00	71,50	13,38	66,96
BMI	61	19	66,9	24,56	26,49	29,75	6,40	27,91
Zmiana łagodna *Benign*	34	19	66,9	24,85	28,22	30,58	7,66	28,53
Zmiana złośliwa *Malignant*	27	20,44	36,69	24,62	26,29	29,00	3,99	27,12

Tab. 1. Analiza wieku i BMI w badanej grupie
Tab. 1. Age and BMI analysis in the study group

U przeważającej liczby pacjentek wszystkie porody odbyły się siłami natury – 63,64% tych ze zmianą łagodną i 60,61% chorych ze zmianą złośliwą. Podsumowując, nie stwierdza się istotnej statystycznie zależności między rodzajem zmiany na sromie a liczbą ciąż, poronień czy porodów siłami natury.

Średni wiek, w którym wystąpiła ostatnia miesiączka u pacjentek w grupie B, wyniósł 48,55 roku i nie różnił się istotnie od czasu wystąpienia menopauzy w grupie M. Współczynnik korelacji między wiekiem pacjentki a średnicą guza wyniósł $R = -0{,}032$; $p = 0{,}84$ – korelacja nikła, nieistotna statystycznie. Nie stwierdza się zatem zależności między wiekiem, w którym wystąpił nowotwór, a średnicą guza.

Współczynnik korelacji między wiekiem pacjentek a czasem trwania hospitalizacji wyniósł $R = 0{,}25$, $p = 0{,}037$ – występuje tu zatem słaba, dodatnia oraz istotna statystycznie korelacja. Średni czas hospitalizacji wyniósł 11,18 dnia. U 96,10% pacjentek przebieg pooperacyjny był niepowikłany. Wśród powikłań w opisywanej grupie wystąpiły: gojenie się rany przez ziarninowanie, gromadzenie się chłonki w pachwinie prawej, zakrzepica kończyny dolnej. W teście *F*: $F = 0{,}85$, $p = 0{,}49$ – różnice w czasie trwania hospitalizacji między grupami wyznaczonymi przez liczbę chorób towarzyszących nie były istotne statystycznie. Therefore, no relationship was found between comorbidities and the length of hospital stay.

Survival data were collected in the M group only – 32% of patients answered telephone questionnaires ($n = 9$). A total of 67% ($n = 6$) of patients after surgical treatment were free of disease (early vulvar cancer at baseline). According to our knowledge, 33% of patients died ($n = 3$; all patients with lymph node metastases, 2 patients received adjuvant therapy for lymph nodes; 1 patient received no further treatment due to comorbidities).

DISCUSSION

Vulvar cancer accounts for 3–8% of all gynaecological malignancies and 1% of all female malignancies. It should be added that statistics refer jointly to vulvar and vaginal malignancies. Mean age of developing vulvar malignancy in the study group was similar to that in the European population[9]. It should be noted, however, that this risk factor is significantly modified by other risk factors, including HIV-related immunosuppression. Screening for vulvar cancer is currently of no use. It is difficult to verify whether vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2+) due to oncogenic HPV types has any effects on the incidence of SCC.

DOI: 10.15557/CGO.2018.0024 CURR GYNECOL ONCOL 2018, 16 (4), p. 208–215

Nie stwierdza się zatem związku między występowaniem chorób towarzyszących a długością hospitalizacji.

Dane dotyczące przeżycia zebrano w grupie M – na ankiety telefoniczne odpowiedziało 32% pacjentek ($n = 9$). Wolnych od choroby (wyjściowo rak sromu wczesny) jest 67% ($n = 6$) pacjentek po operacji. Zmarło 33% pacjentek, na których temat uzyskaliśmy informacje ($n = 3$; wszystkie pacjentki z chorobą przerzutową do węzłów pachwinowych, u 2 pacjentek zastosowano adiuwantową radioterapię na obszar węzłów chłonnych; 1 pacjentka pozostała bez dalszego leczenia ze względu na choroby towarzyszące).

OMÓWIENIE

Rak sromu stanowi 3–8% wszystkich nowotworów złośliwych żeńskich narządów płciowych i około 1% zachorowań na wszystkie nowotwory złośliwe u kobiet. Należy dodać, że statystyki uwzględniają zazwyczaj łącznie zachorowania na nowotwory złośliwe sromu i pochwy.

Średni wiek zachorowania na nowotwór złośliwy w badanej populacji kobiet jest zbieżny z tym podawanym dla raka sromu w populacji europejskiej[9]. Należy jednak pamiętać o tym, że obecność innych czynników ryzyka – w tym immunosupresji wskutek zakażenia HIV – znacząco modyfikuje ten czynnik ryzyka. Aktualnie nie mają zastosowania badania przesiewowe w kierunku raka sromu. Trudno też jest ocenić, czy szczepienia profilaktyczne przeciwko nasilonej dysplazji szyjki macicy (*cervical intraepithelial neoplasia*, CIN 2+) wywołanej onkogennymi wirusami HPV mają wpływ na zachorowalność na SCC.

Zazwyczaj po wykonaniu badania ginekologicznego, *per rectum* oraz palpacyjnej oceny węzłów chłonnych możliwe jest ustalenie stopnia zaawansowania zmian u danej pacjentki, a także planu leczenia. Po wykryciu zmiany w diagnostyce różnicowej powinno się uwzględnić możliwość wystąpienia również innych zmian nowotworowych, a spośród chorób nienowotworowych sromu – liszaja twardzinowego, VIN i hiperplazji komórek nabłonkowych. W analizowanym latach 2010–2016 w prezentowanym materiale znalazły się pacjentki zarówno z czerniakiem złośliwym, jak i z chorobą Pageta. Rak sromu nie posiada konkretnych i specyficznych dla siebie markerów. Niespecyficznym markerem może być podjednostka β-hCG, jednak nie określono jej roli w przypadkach wystąpienia tego nowotworu[10]. Mimo to wykazano, że w inwazyjnych przypadkach raka sromu podwyższony jest poziom SCC-Ag[11].

Leczenie operacyjne raka sromu, które jest metodą z wyboru, to miejscowe wycięcie zmiany lub radykalne usunięcie sromu w celu uzyskania adekwatnego marginesu tkanek zdrowych. Rodzaj postępowania chirurgicznego zależy od lokalizacji i stopnia zaawansowania nowotworu, wpływu operacji na funkcje seksualne, ale przede wszystkim od ogólnego stanu chorej. Tradycyjną operację blokową z cięciem skóry w kształcie motyla wykonuje się tylko wówczas, gdy guz jest zlokalizowany blisko okolicy pachwinowej[12]. Współcześnie w leczeniu operacyjnym

Usually, it is possible to determine the stage of disease and plan treatment strategy based on gynecological and rectal examination as well as lymph node palpation. The detected lesion should be differentiated from other neoplasms and non-neoplastic vulvar conditions, such as lichen sclerosus, VIN and epithelial hyperplasia. The analyzed 2010–2016 material included patients with malignant melanoma and Paget's disease. There are no specific markers for vulvar cancer. The β-hCG subunit might be a non-specific marker; however, its role in vulvar cancer has not been defined so far[10]. On the other hand, it was demonstrated that the levels of SCC-Ag are increased in invasive vulvar cancer[11].

Surgical treatment of vulvar cancer is the treatment of choice and involves local resection of the lesion or radical vulvectomy to achieve an adequate healthy tissue margin. Surgical approach depends on tumor location and stage as well as the impact of surgery on sexual functions and, most of all, the general health status of the patient. Traditional surgery with a butterfly-shaped skin incision is performed only if the tumor is located near the inguinal region[12]. Surgical treatment of vulvar cancer is currently most often performed by the triple incision technique, i.e. removal of vulva with the tumor or local resection of the tumor combined with inguinal-femoral lymphadenectomy through separate incisions in the inguinal region. This technique is used in our facility (Clinic of Gynecological Surgery and Oncology, Medical University of Lodz) to treat vulvar cancer; malignancies are resected locally.

Combination of two or more therapeutic approaches is necessary in advanced vulvar cancer. The recommended contribution of surgery, chemotherapy and radiation therapy in the treatment of primary vulvar cancer is 89.3%, 6.4% and 39%, respectively[13].

Unfortunately, up to 30% of patients experience recurrence, including almost 80% of patients with recurrent cancer within 2 years of treatment completion. Caspase-3 expression (more precisely the lack of expression correlates with poor prognosis) as well as cyclooxygenase-2 expression (overexpression correlates with worse prognosis) may be prognostic markers in vulvar cancer[14].

Risk assessment for recurrence should consider resection margins, which should be determined macroscopically (1–2 cm) provided that the lesion is well-delineated[5]. All patients had disease-free margins. It was found that healthy tissue margin estimated macroscopically as 1 cm turns out to be 8 mm in microscopic evaluation, which may result in more common recurrences[15]. We obtained data on survival from 32% of patients in the M group who received surgical treatment by the triple incision technique, including 67% of patients still in remission.

Therefore, a macroscopic margin of 2 cm should be used by modifications in the anal, uretheral and clitoridean region. A deep margin should reach the deep fascia. For lesions located near the anus, the recommended margin of resection and effects on fecal incontinence should be considered.

raka sromu dominuje technika tzw. trzech cięć, polegająca na usunięciu sromu wraz z guzem lub na lokalnym wycięciu guza połączonym z limfadenektomią pachwinowo-udową z osobnych cięć w okolicy pachwinowej. Jest to technika stosowana w naszym ośrodku (w Klinice Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi) w leczeniu raka sromu; zmiany niezłośliwe wycinane są miejscowo.

W zaawansowanym raku sromu konieczne jest skojarzenie dwóch lub trzech metod leczenia. Rekomendowany udział chirurgii, chemioterapii oraz radioterapii w procesie leczenia pierwotnego raka sromu wynosi odpowiednio 89,3%, 6,4% i 39%[13].

Niestety nawet u 30% pacjentek następuje nawrót procesu nowotworowego, a u prawie 80% z nich pojawia się już podczas dwóch lat od zakończenia procesu leczenia. Markerami prognostycznymi raka sromu mogą być ekspresja kaspazy-3 (dokładniej brak ekspresji koreluje ze złym rokowaniem), a także ekspresja cyklooksygenazy-2 (tu nadekspresja koreluje z gorszym rokowaniem)[14].

W ocenie ryzyka wznowienia choroby ważne są wolne marginesy resekcji, których szerokość ustalona makroskopowo powinna wynosić 1–2 cm – pod warunkiem że zmiana na sromie ma wyraźne granice[5]. U wszystkich operowanych pacjentek marginesy spełniały kryterium „wolnych od choroby". Jak stwierdzono, margines zdrowych tkanek określony makroskopowo na 1 cm w badaniu mikroskopowym okazuje się mieć 8 mm lub mniej, co może skutkować częstszym występowaniem wznów[15]. W analizowanym przez nas materiale dotyczącym przeżycia pacjentek z grupy M zoperowanych techniką „trzech cięć" uzyskano dane od 32% pacjentek, zaś 67% z nich pozostaje w remisji.

Należy więc dążyć do uzyskania makroskopowego marginesu o szerokości 2 cm, modyfikując go w pobliżu odbytu, cewki moczowej i łechtaczki. Margines głęboki powinien sięgać do powięzi głębokiej. W razie zmian zlokalizowanych w pobliżu odbytu należy uwzględnić zalecany margines resekcji oraz wpływ na trzymanie stolca.

Rak sromu od kilku lat jest również kolejnym nowotworem, w którego leczeniu znaczenia nabiera biopsja tzw. węzła wartowniczego. Definiuje się go jako pierwszy węzeł leżący na drodze między guzem nowotworowym a regionalnymi węzłami chłonnymi[16]. Jego oznaczenie zmniejsza częstość powikłań pooperacyjnych i niepotrzebnego usuwania węzłów chłonnych. W przypadku guzów o wielkości do 4 cm jest metodą z wyboru, zastępującą aktualnie limfadenektomię. Pozwala ona na ograniczenie rozległych resekcji węzłowych. Według Europejskiego Towarzystwa Onkologii Ginekologicznej (European Society of Gynaecological Oncology, ESGO) zastosowanie znacznika radioaktywnego jest obowiązkowe, natomiast użycie niebieskiego barwnika – opcjonalne. Limfoscyntygram powinien umożliwiać przedoperacyjną identyfikację, lokalizację oraz określenie liczby wartowniczych węzłów chłonnych. Jeśli nie uda się ich wykryć, zaleca się przeprowadzenie

Vulvar cancer has recently become another neoplasm, in the treatment of which the assessment of the sentinel lymph node has become increasingly important. Sentinel lymph node is the first lymph node lying between the tumor and regional lymph nodes[16]. Its biopsy allows for reduced postoperative complication rates and for avoiding unnecessary lymphadenectomy. In the case of tumors up to 4 cm in size, it is a method of choice to replace lymphadenectomy. It allows limiting extensive lymph node resections. According to the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the use of radioactive tracer is mandatory, while the use of blue dye is optional. Lymphoscintigraphy should allow preoperative identification, location and determination of the number of sentinel lymph nodes. If their detection is unsuccessful, inguinal-femoral lymphadenectomy is recommended. In the case of tumors involving the midline, bilateral sentinel lymph node identification is mandatory. Their pathological evaluation should include serial sectioning at levels of at least every 200 μm. For negative H&E sections, immunohistochemical assays should be performed. Depending on the clinical circumstances, systematic or selective inguinal-femoral lymphadenectomy may be needed[17].

In the case of vulvar cancer resection in older patients, it should be remembered that age is an independent risk factor for prolonged length of hospital stay. Such data were also obtained in our study population. Therefore, attempts should be made to reduce the postoperative trauma in older patients.

CONCLUSIONS

It may be concluded based on the above literature review and experiences from our clinical practice that this rare gynecological neoplasm should be treated by a multidisciplinary team of gynecological oncologists in facilities where appropriate medical equipment is available.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the contents of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

limfadenektomii pachwinowo-udowej. W przypadku nowotworów obejmujących linię pośrodkową obowiązkowe jest obustronne wykrywanie węzłów wartowniczych. Ich ocena patologiczna powinna obejmować cięcie seryjne na poziomie co najmniej 200 μm. Jeśli sekcje H&E są ujemne, należy wykonać odczyny immunohistochemiczne. W zależności od sytuacji klinicznej konieczne może być również przeprowadzenie systematycznej lub selektywnej limfadenektomii pachwinowo-udowej[17].
Operując raka sromu u starszych pacjentek, należy pamiętać o tym, że to właśnie wiek jest niezależnym czynnikiem ryzyka wydłużającym czas hospitalizacji. Takie dane uzyskaliśmy również w naszej populacji. Mając to na uwadze, należy dążyć do ograniczenia urazu operacyjnego u pacjentek w starszym wieku.

WNIOSKI

Analiza literatury przedstawionej w powyższym artykule oraz doświadczenia z praktyki własnej pozwalają wnioskować o konieczności prowadzenia leczenia tego rzadkiego nowotworu żeńskiego narządu rodnego przez wielodyscyplinarny zespół onkologii ginekologicznej, w ośrodkach dysponujących odpowiednim sprzętem.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

1. Banas T, Pitynski K, Jach R et al.: Primary vulvo-vaginal cancers: trends in incidence and mortality in Poland (1999–2012). Gynecol Obstet Invest 2015; 80: 240–245.
2. Nowotwory sromu i pochwy (C51–C52). Krajowy Rejestr Nowotworów. Available from: http://onkologia.org.pl/nowotwory-sromu-pochwy-kobiet/ [cited: 7 December 2018].
3. Kordek R (ed.): Onkologia: podręcznik dla studentów i lekarzy. Via Medica, Gdańsk 2007: 244–246.
4. Wilkinson EJ, Stone IK: Atlas of Vulvar Disease. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2008.
5. Practice guidelines: vulvar cancer. Society of Gynecologic Oncologists Clinical Practice Guidelines. Oncology (Williston Park) 1998; 12: 275–282.
6. Pecorelli S: Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 2009; 105: 103–104.
7. Kornafel J, Mądry R (eds.): Nowotwory kobiecego układu płciowego. In: Krzakowski M, Warzocha K (eds.): Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Vol. 1, Via Medica, Gdańsk 2013: 267–268.
8. Sznurkowski JJ, Emerich J: Postępowanie w stanach przedrakowych sromu: epidemiologia, etiopatogeneza, diagnostyka i leczenie. Curr Gynecol Oncol 2009; 7: 184–191.
9. Gil-Prieto R, Cortés Bordoy J, Ramón y Cajal JM et al.: Hospitalization in Spain associated with malignant neoplasias of the vulva and vagina (1997–2008). Hum Vaccin 2011; 7: 856–863.
10. Soborczyk A, Deptała A: Markery nowotworowe w praktyce klinicznej. Chor Serca Naczyń 2007; 4: 184–189.
11. Rose PG, Nelson BE, Fournier L et al.: Serum squamous cell carcinoma antigen levels in invasive squamous vulvar cancer. J Surg Oncol 1992; 50: 183–186.
12. Gotlieb WH: The assessment and surgical management of early-stage vulvar cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003; 17: 557–569.
13. Ansink A, van der Velden J: Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD002036.
14. Barton M, Jacob S, Shafiq J et al.: Review of Optimal Radiotherapy Utilisation Rates. Prepared for Department of Health and Ageing, Australian Government, 2013.
15. Höckel M, Dornhöfer N: Vulvovaginal reconstruction for neoplastic disease. Lancet Oncol 2008; 9: 559–568.
16. De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S et al.: Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. Cancer 2002; 95: 2331–2338.
17. European Society of Gynaecological Oncology: Vulvar Cancer. Guidelines. Available from: https://guidelines.esgo.org/media/2016/08/ESGO-Vulvar-cancer-Complete-report-fxd2.pdf [cited: 7 December 2018].

© Curr Gynecol Oncol 2018, 16 (4), p. 216–223
DOI: 10.15557/CGO.2018.0025

Justyna Kot, Joanna Spaczyńska, Magdalena Duda-Wiewiórka, Michał Mleko, Inga Ludwin, Kazimierz Pityński

Received: 03.12.2018
Accepted: 19.12.2018
Published: 31.12.2018

Wytrzewienie miednicy mniejszej w nowoczesnej ginekologii onkologicznej – doświadczenia własne

Pelvic exenteration in modern gynecologic oncology – own experiences

Klinika Ginekologii i Onkologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska
Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Pityński, Klinika Ginekologii i Onkologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków, tel.: +48 12 424 85 60, e-mail: pitynski@wp.pl

Department of Gynecology and Oncology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland
Correspondence: Professor Kazimierz Pityński, MD, PhD, Department of Gynecology and Oncology, Jagiellonian University Medical College, Kopernika 23, 31-501 Krakow, Poland, tel.: +48 12 424 85 60, e-mail: pitynski@wp.pl

Streszczenie

Cel pracy: Analiza wskazań do zabiegu wytrzewienia oraz powikłań śród- i pooperacyjnych, na podstawie przypadków z jednego ośrodka ginekologii onkologicznej w ostatnich 5 latach. **Materiał i metody:** Szczegółowy przegląd dokumentacji medycznej pacjentek, u których wykonano zabieg wytrzewienia miednicy mniejszej w ciągu ostatnich 5 lat (od roku 2014 do 2018). W przeglądzie nie uwzględniono wytrzewień z powodu raka jajnika. Analizie poddano wskazania do zabiegu, wiek operowanych, lokalizację i typ histologiczny guza, przebyte wcześniej leczenie, stan sprawności i współchorobowość, cel i rodzaj zabiegu, czas trwania zabiegu, powikłania wczesne i późne wg klasyfikacji Claviena–Dindo, sposób odprowadzenia moczu, osiągnięte marginesy operacyjne. **Wyniki:** W okresie od początku 2014 do pierwszej połowy 2018 roku wykonano 8 zabiegów wytrzewienia miednicy mniejszej – 5 z intencją wyleczenia, 3 paliatywnie. Połowę chorych stanowiły przypadki wznowy raka sromu. Średni czas trwania zabiegu wyniósł 315 minut, średni czas pobytu w oddziale – 24,38 dnia. Wczesne powikłania pooperacyjne o różnym stopniu ciężkości wystąpiły w każdym operowanym przypadku, w tym powikłania ciężkie (IIIb–V wg Claviena–Dindo) u 5 kobiet (62,5%). Nie odnotowano zgonu we wczesnym okresie pooperacyjnym. Powikłania późne zaobserwowano łącznie u 6 pacjentek (75,0%), w tym jeden zgon 11 miesięcy po egzenteracji paliatywnej. **Wnioski:** Zabieg wytrzewienia miednicy mniejszej pomimo postępu w opiece okołooperacyjnej łączy się z wysokim ryzykiem powikłań, często zagrażających życiu. Każdy przypadek kwalifikujący się do tak radykalnego zabiegu operacyjnego należy traktować indywidualnie, a sama procedura powinna zostać przeprowadzona w ośrodku dysponującym odpowiednią kadrą i sprzętem medycznym.

Słowa kluczowe: wytrzewienie miednicy mniejszej, wznowa nowotworu ginekologicznego, powikłania, odprowadzenie moczu

Abstract

Aim: Analysis of indications for the procedure of exenteration, and intra- and postoperative complications, based on cases from a single gynecologic oncology center over the past 5 years. **Material and methods:** Detailed review of medical records of female patients who underwent pelvic exenteration surgery over the last 5 years (2014–2018). The review excluded cases of exenteration for ovarian cancer. The analysis included indications for the procedure, age of operated patients, location and histological type of tumor, prior treatment history, performance status and comorbidities, purpose and type of procedure, duration of operation, early and late complications according to the Clavien–Dindo classification, method of urinary diversion, and achieved surgical margins. **Results:** A total of 8 pelvic exenteration procedures were performed between early 2014 and mid-2018, including 5 procedures with the intention to cure, and 3 palliative procedures. Half of the cases involved patients with recurrence of vulvar cancer. The mean duration of the procedure was 315 minutes, while the mean duration of stay in the hospital ward was 24.38 days. Early postoperative complications of varying severity occurred in each operated case, with severe complications (grades IIIb–V based on the Clavien-Dindo classification) observed in 5 women (62.5%).

© Medical Communications Sp. z o.o. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (CC BY-NC-ND). Reproduction is permitted for personal, educational, non-commercial use, provided that the original article is in whole, unmodified, and properly cited.

There were no deaths in the early postoperative period. Late complications were observed in a total of 6 women (75.0%), including one death 11 months after palliative exenteration. **Conclusions:** Despite advances in perioperative care, pelvic exenteration is associated with a high risk of complications which are often life-threatening. The eligibility of patients for this radical surgical approach should be assessed on a case-by-case basis, and the procedure itself should be carried out in a medical center with properly trained staff and medical equipment.

Keywords: pelvic exenteration, gynecologic cancer recurrence, complications, urinary diversion

WPROWADZENIE

Egzenteracja miednicy mniejszej z powodu nowotworów ginekologicznych jest rzadko stosowaną procedurą chirurgiczną. W Stanach Zjednoczonych wykonuje się rocznie średnio 150 całkowitych wytrzewień miednicy mniejszej. Chociaż wskaźnik egzenteracji zmienia się rok do roku, to jednak mimo postępu w radioterapii i chemioterapii nie zaobserwowano istotnego spadku liczby takich operacji w ciągu ostatnich lat[1]. Pierwsze tego typu zabiegi wykonywane były z przyczyn czysto paliatywnych – u pacjentów z nowotworem zaawansowanym lub z nawrotem nowotworu[2]. Następnie zaczęto wykonywać wytrzewienie z intencją wyleczenia nowotworu, rzadko jako procedurę pierwotną, a znacznie częściej jako zabieg ratujący po niepowodzeniu radioterapii i chemioterapii[3,4].

Nie ma standardu wytrzewienia. Rodzaj stosowanych resekcji zależy od lokalizacji guza, anatomii, pola wcześniejszego napromieniania, trudności napotkanych śródoperacyjnie oraz oczekiwań i preferencji pacjenta[5]. Za zabieg najbardziej rozległy uchodzi całkowite wytrzewienie miednicy mniejszej połączone z usunięciem z dostępu kroczowego sromu, cewki moczowej i odbytu.

W wyniku postępu, jaki dokonał się w technikach chirurgicznych, anestezjologii i opiece okołooperacyjnej, wytrzewienie miednicy mniejszej uważane jest aktualnie za procedurę dostępną i bezpieczną, mogącą prowadzić do wyleczenia choroby w wyselekcjonowanej grupie pacjentów, dla których nie ma innej opcji terapeutycznej. Dodatkowo zastosowanie metod rekonstrukcji dróg moczowych i/lub pochwy zmniejsza niekorzystny wpływ egzenteracji na jakość życia. Coraz częściej zabiegi te wykonuje się technikami minimalnie inwazyjnymi[6].

W ginekologii onkologicznej głównym wskazaniem do wytrzewienia miednicy mniejszej jest nawrót raka szyjki macicy lub przetrwały rak szyjki macicy po leczeniu radiochemioterapią, zaawansowany rak sromu, bez odpowiedzi na radiochemioterapię, a także nawrót raka sromu lub pochwy. Egzenteracja może być też elementem leczenia operacyjnego w przypadku zaawansowanego raka jajnika[7].

Głównym celem pracy jest analiza wskazań do tego zabiegu oraz jego powikłań śród- i pooperacyjnych, na podstawie przypadków wytrzewienia wykonanego w naszym ośrodku przez ostatnie 5 lat.

INTRODUCTION

Pelvic exenteration is an infrequently used procedure in the treatment of gynecologic malignancies. In the United States, an average of 150 total pelvic exenteration procedures are performed annually. Even though the exenteration rate changes from year to year, despite advancements in radiotherapy and chemotherapy, the number of exenteration procedures has not decreased significantly over the past years[1]. The first surgical procedures of this type were performed for purely palliative reasons – in patients with advanced or recurrent cancer[2]. Later, exenteration began to be performed with the intention to cure cancer, though rarely as a primary procedure, and much more commonly as a salvage procedure after unsuccessful radiotherapy and chemotherapy[3,4].

There are no recognized standards for exenteration. The type of resection depends on tumor location, anatomy, previously irradiated field, intraoperative difficulties, and patient expectations and preferences[5]. The most extensive procedure is total pelvic exenteration involving the removal of the vulva, urethra and rectum performed via the perineal approach.

An account of the progress that has been made in surgical techniques, anesthesiology and perioperative care, pelvic exenteration is currently recognized as an easily available and safe procedure which has the potential to cure the disease in a selected group of patients for whom there is no other therapeutic choice. In addition, urinary tract and/or vaginal reconstruction techniques reduce the adverse impact of exenteration on the quality of life. The procedures are increasingly performed using minimally invasive techniques[6].

The main indication for pelvic exenteration in gynecologic oncology is the recurrence of cervical cancer or persistent cervical cancer after chemoradiotherapy, advanced vulvar cancer, lack of response to chemoradiotherapy, and recurrence of vulvar or vaginal cancer. Pelvic exenteration can also be a part of surgical treatment for advanced ovarian cancer[7].

The main aim of the study is the analysis of indications for performing exenteration, and intra- and postoperative complications of the procedure, based on cases of exenteration performed in our medical facility over the past 5 years.

 DOI: 10.15557/CGO.2018.0025

MATERIAŁ I METODY

Dokonano szczegółowego przeglądu dokumentacji medycznej pacjentek, u których przeprowadzono zabieg wytrzewienia miednicy mniejszej w ciągu ostatnich 5 lat (od roku 2014 do pierwszej połowy 2018 roku). W przeglądzie nie uwzględniono przypadków raka jajnika. Na wykonanie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Krakowie.

Wykluczono pacjentki z pierwotnym nowotworem oraz ze wznową guza w ciągu 6 miesięcy od zakończenia pierwotnego leczenia.

W każdym przypadku analizie poddano wiek, lokalizację i typ histologiczny guza oraz przebyte wcześniej leczenie. Wytrzewienie podzielono w zależności od jego celu – na paliatywne i z zamiarem wyleczenia – oraz w zależności od zakresu resekcji – na wytrzewienie przednie, tylne, całkowite, całkowite z wulwektomią i poszerzone.

We wszystkich procedurach oceniono czas trwania zabiegu, szacunkową utratę krwi, czas hospitalizacji, w tym pobytu na oddziale intensywnej terapii, powikłania śród- i pooperacyjne, występowanie infekcji, reoperacje i przyczyny ponownych przyjęć do oddziału. Uzyskane marginesy podzielono na trzy kategorie: R0 – mikroskopowo ujemne, R1 – makroskopowo ujemne, R2 – makroskopowo dodatnie. Każde niekorzystne zdarzenie, które wystąpiło podczas hospitalizacji lub do 30 dni od wytrzewienia, zakwalifikowano jako powikłanie chirurgiczne. Powikłania stopniowano zgodnie z klasyfikacją Claviena–Dindo[8]. Podzielono je na wczesne (≤30 dni od zabiegu) i późne (>30 dni od zabiegu). Wyniki opracowano metodami statystyki opisowej.

WYNIKI

W latach od 2014 do pierwszej połowy 2018 roku wykonano 8 zabiegów wytrzewienia z powodu nowotworu wywodzącego się z narządu rodnego (tab. 1).

W 4 przypadkach wskazaniem do wytrzewienia była wznowa raka sromu, w 2 – wznowa raka błony śluzowej trzonu (w 1 przypadku wznowa po 12 latach od pierwotnego leczenia chirurgicznego z uzupełniającą radioterapią) i w 1 przypadku – wznowa raka płaskonabłonkowego szyjki macicy po pierwotnej radiochemioterapii. U 1 pacjentki wskazanie do wykonania egzenteracji stanowiła wznowa centralna raka gruczołowego szyjki macicy po wcześniejszej histerektomii radykalnej i uzupełniającej radiochemioterapii. U 1 pacjentki z wznową raka płaskonabłonkowego szyjki macicy po pierwotnym leczeniu radiochemioterapią wykonano wytrzewienie poszerzone. Pięć zabiegów egzenteracji wykonano z intencją wyleczenia, a 3 miały charakter paliatywny. Do operacji z intencją wyleczenia kwalifikowano pacjentki w zerowym i pierwszym stopniu sprawności wg Światowej Organizacji Zdrowia[9], w wieku 56–66 lat, bez poważnych chorób współistniejących, z możliwością uzyskania całkowitej resekcji, którą ustalono klinicznie i metodami obrazowymi (ultrasonografia, tomografia

MATERIAL AND METHODS

A detailed review was performed of medical records of female patients who underwent pelvic exenteration surgery during the last 5 years (between 2014 the first half of 2018). The review excluded cases of ovarian cancer. The study was approved by the Bioethics Committee of the District Medical Chamber in Krakow.

Patients with primary cancer and tumor recurrence within 6 months of the completion of primary treatment were excluded.

Liczba *Number*	8
Cel zabiegu: *Aim of procedure:* • **paliatywny** *palliative* • **terapeutyczny** *therapeutic*	 3 5
Średni wiek pacjentek *Mean age of patients*	64,5 (56–70)
Średni wskaźnik schorzeń współistniejących Charlson* *Mean Charlson Comorbidity Index**	4,25 (3–6)
Pierwotna lokalizacja guza: *Primary tumor location:* • **szyjka macicy** *cervix* • **endometrium** *endometrium* • **srom** *vulva*	 2 2 4
Typ egzenteracji *Exenteration type:* • **całkowita** *total* • **przednia** *anterior* • **tylna** *posterior*	 3 4 1
Odprowadzenie moczu: *Urinary diversion:* • **transuretero-ureterokutaneostomia** *transuretero-ureterocutaneostomy* • **sposobem Brickera** *Bricker procedure* • **ureterokutaneostomia** *ureterocutaneostomy*	 5 1 1
Odprowadzenie stolca: *Fecal diversion:* • **kolostomia pętlowa** *loop colostomy* • **kolostomia końcowa** *terminal colostomy*	 0 4
Średni czas hospitalizacji *Mean duration of hospitalization*	24,38 dnia (11–40) *24.38 days (11–40)*
Średni czas trwania zabiegu *Mean duration of procedure*	315 min (300–485)

Tab. 1. Charakterystyka pacjentek wraz z rodzajem zastosowanej procedury chirurgicznej

Tab. 1. Characteristics of patients and type of surgical procedure

DOI: 10.15557/CGO.2018.0025

komputerowa, rezonans magnetyczny). Wskaźnik współchorobowości Charlson wynosił średnio 4,25; zakres od 3 do 6[10]. W grupie z intencją wyleczenia marginesy R0 i R1 uzyskano odpowiednio u 4 i 1 kobiety. W grupie kobiet leczonych paliatywnie w 2 przypadkach osiągnięto marginesy R0, w 1 przypadku R1.

W żadnym przypadku nie wystąpił zgon w ciągu 30 dni po zabiegu operacyjnym ani przez następnych 6 miesięcy. Konieczność wykonania reoperacji dotyczyła 3 pacjentek. Przyczynami kolejnego zabiegu operacyjnego były nieszczelność zespolenia moczowodowego (1 pacjentka), nieszczelność zespolenia jelitowego (1 pacjentka) i martwica kolostomii (1 chora). Powikłania wczesne i późne po zabiegu egzenteracji zgodnie z klasyfikacją Claviena–Dindo zestawiono w tab. 2. Powikłania wczesne dotyczyły każdej z analizowanych pacjentek. Dominowały komplikacje w stopniu II (przetoczenie krwi, żywienie parenteralne, antybiotykoterapia z powodu infekcji). Niewydolność wielonarządowa wystąpiła u 1 chorej. U większości pacjentek odnotowano połączenie powikłań o różnych stopniach ciężkości.

	Liczba (%) *Number (%)*
≤30 dni *≤30 days*	
Stopień I *Grade I*	8 (100)
Stopień II *Grade II*	7 (87,5)
Stopień IIIa *Grade IIIa*	1 (12,5)
Stopień IIIb *Grade IIIb*	4 (50,0)
Stopień IVa *Grade IVa*	4 (50,0)
Stopień IVb *Grade IVb*	1 (12,5)
Stopień V *Grade V*	0
>30 dni *>30 days*	
Stopień Id *Grade Id*	1 (12,5)
Stopień II *Grade II*	4 (50,0)
Stopień IIIa *Grade IIIa*	1 (12,5)
Stopień IIIb *Grade IIIb*	1 (12,5)
Stopień IVa *Grade IVa*	0
Stopień IVb *Grade IVb*	0
Stopień V *Grade V*	1 (12,5)
U większości chorych wystąpiło połączenie powikłań o różnych stopniach ciężkości. *The majority of patients were affected by a combination of complications with varying degrees of severity.*	

Tab. 2. Powikłania wczesne i późne wg klasyfikacji Claviena–Dindo[8]

Tab. 2. Early and late complications according to the Clavien–Dindo classification[8]

Each case was analyzed to determine the patient's age, tumor location and histological type as well as prior treatment history. Depending on the goal of treatment, the exenteration procedure was divided into palliative and with intention to cure, and depending on the extent of resection – into anterior and posterior, total, total with vulvectomy, and extended pelvic exenteration.

A number of parameters were evaluated in all cases under study, including the duration of the procedure, estimated blood loss, duration of hospitalization and intensive care unit stay, intra- and postoperative complications, infections, reoperations and causes of hospital readmission. The margins of excision were classified into three categories: R0 – microscopically negative, R1 – macroscopically negative, R2 – macroscopically positive. Any adverse event that occurred during hospitalization or up to 30 days after the exenteration procedure was classified as a surgical complication. The complications were graded according to the Clavien–Dindo classification[8], and divided into early (≤30 days after the procedure) and late (>30 days after the procedure). The results were analyzed using descriptive statistical methods.

RESULTS

Between 2014 and the first half of 2018, a total of 8 pelvic exenteration procedures were performed in patients with gynecologic cancer (Tab. 1).

Indications for exenteration included recurrence of vulvar cancer (4 cases), and recurrence of endometrial cancer (2 cases – 12 years after primary surgical treatment with adjuvant radiotherapy in 1 case), and recurrence of cervical squamous cell carcinoma after primary chemoradiotherapy (1 case). In 1 patient the indication for exenteration was central recurrence of cervical adenocarcinoma after previous radical hysterectomy and adjuvant chemoradiotherapy. Also, extended exenteration was performed in 1 case of recurrence of cervical squamous cell carcinoma treated with primary chemoradiotherapy. Five procedures were performed with the intention to cure, and 3 were palliative in nature. The assessment of patient eligibility for exenteration with the intention to cure included World Health Organization performance status 0 and 1[9], age of 56–66 years, absence of severe comorbidities, and the possibility to achieve complete resection assessed by clinical and imaging methods (ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging). The mean Charlson Comorbidity Index score was 4.25 (ranging from 3 to 6)[10]. In the group treated with the intention to cure, R0 margins were achieved in 4 women, and R1 in 1 case. In the group of women receiving palliative treatment, R0 margins were achieved in 2 cases, and R1 in 1 case.

There were no deaths within 30 days of surgery or during the following 6 months. Reoperation had to be performed in 3 cases. The reasons for reoperation included

Powikłania późne zaobserwowano łącznie u 6 pacjentek. Powikłania ciężkie (IIIb–V) dotyczyły 2 chorych. Jedna z tych pacjentek zmarła 11 miesięcy po egzenteracji, druga była operowana z powodu niedrożności przewodu pokarmowego. Cztery chore wymagały antybiotykoterapii z powodu nawracających infekcji dróg moczowych (stopień II).

OMÓWIENIE

Egzenteracja miednicy mniejszej od czasu jej opracowania przez Brunschwiga w 1948 roku pozostaje najtrudniejszym zabiegiem w ginekologii operacyjnej. Prawidłowe przeprowadzenie wytrzewienia wymaga dużego doświadczenia chirurgicznego, wyszkolonego zespołu lekarsko-pielęgniarskiego, nowoczesnego sprzętu operacyjnego oraz możliwości zapewnienia operowanym w ten sposób kobietom intensywnego nadzoru, a nawet dostępu do oddziału intensywnej terapii.

Niezmiernie istotnym elementem jest właściwe przeprowadzenie kwalifikacji do egzenteracji. W przypadku gdy wytrzewienia dokonuje się z intencją wyleczenia choroby, w procesie kwalifikacji uwzględniane są wyniki badania fizykalnego i badań obrazowych, stan sprawności pacjenta i stopień nasilenia schorzeń współistniejących. Kandydaci do egzenteracji miednicy mniejszej wymagają zastosowania zaawansowanych technik obrazowych. Najwartościowszymi z nich są pozytonowa tomografia emisyjna (*positron emission tomography/computed tomography*, PET/CT) i rezonans magnetyczny[11]. Pierwsza z tych metod pozwala na wykluczenie obecności przerzutów odległych, druga zaś umożliwia określenie granic guza nowotworowego. Połączenie PET z rezonansem magnetycznym (*PET/nuclear magnetic resonance*, PET/NMR) – możliwe do wykonania w nielicznych ośrodkach – powinno pozwolić na jeszcze lepszą ocenę zasięgu choroby nowotworowej[12]. W opisywanej grupie chorych w postępowaniu przedoperacyjnym nie stosowano badania PET/CT ze względu na brak refundacji w takich wskazaniach. W każdym przypadku wykonywano radiogram klatki piersiowej, tomografię brzucha i miednicy mniejszej oraz rezonans miednicy mniejszej. Badanie fizykalne połączone z wynikami tych badań obrazowych pozwoliło na uzyskanie marginesów wolnych od nowotworu u większości operowanych z intencją wyleczenia. Procentowy udział dodatnich marginesów operacyjnych w analizach opartych na znacznie większych niż prezentowana grupach badanych wynosi 7–36%[13–15].

Najważniejszym parametrem oceniającym ryzyko związane z procedurą operacyjną jest wskaźnik śmiertelności. Według ostatnich badań wynosi on 0–9%[16–22].

W tym badaniu nie odnotowano przypadku śmierci w okresie do 30 dni od operacji. Jedna chora zmarła 11 miesięcy po zabiegu paliatywnej egzenteracji z przyczyn niezwiązanych z operacją. Zgony wynikające z przeprowadzonej egzenteracji częściej zdarzają się, gdy

ureteral anastomotic leak (1 patient), intestinal anastomotic leak (1 patient), and colostomy necrosis (1 patient). Early and late complications after exenteration according to the Clavien–Dindo classification are listed in Tab. 2. Early complications occurred in every patient included in the review. Most of them were grade II complications (blood transfusion, parenteral nutrition, antibiotic therapy because of infection). Multiple organ failure occurred in 1 patient. The majority of women were affected by a combination of complications with varying degrees of severity.

Late complications were noted in a total of 6 patients. Severe complications (grades IIIb–V) occurred in 2 women. One of them died 11 months after exenteration, and the other underwent surgery for gastrointestinal obstruction. Four patients required antibiotic therapy because of recurrent urinary tract infection (grade II).

DISCUSSION

Ever since it was developed by Brunschwig in 1948, pelvic exenteration surgery has been recognized as the most difficult procedure in surgical gynecology. Exenteration requires extensive surgical experience, a well-trained team of physicians and nurses, advanced surgical equipment as well as close postoperative surveillance of patients, preferably with access to the intensive care unit.

A crucial element is the appropriate selection of patients for the procedure. If exenteration is performed with the intention to cure the disease, preoperative evaluation includes the results of physical examination and imaging findings, the patient's performance status, and the severity of comorbidities. The selection of patients for pelvic exenteration requires the application of advanced imaging techniques. The greatest benefits can be achieved with positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) and magnetic resonance imaging[11]. The former of the methods is used to exclude distant metastases, while the other allows defining the extent of the tumor boundaries. PET combined with nuclear magnetic resonance (PET/NMR), a technique available in some medical centers, is expected to allow an even better evaluation of the extent of cancer[12]. However, PET/CT examination was not performed preoperatively in the group of patients reported in this study because of the lack of state reimbursement by the state in such indications. Each patient underwent a chest X-ray, an abdominal and pelvic CT scan, and a pelvic magnetic resonance imaging scan. Physical examination combined with the results of imaging tests allowed the achievement of tumor-free margins in most patients operated with the intention to cure. The percentage proportion of positive surgical margins in analyses based on significantly larger study groups than the one presented in this paper is in the range of 7–36%[13–15].

The most important parameter in the evaluation of risk related to the operative procedure is the mortality rate. According to recent studies, it ranges from 0 to 9%[16–22].

DOI: 10.15557/CGO.2018.0025 CURR GYNECOL ONCOL 2018, 16 (4), p. 216–223

została ona wykonana ze wskazań paliatywnych[19,23]. Powikłania pooperacyjne o różnym nasileniu wystąpiły u każdej operowanej pacjentki. Podobne dane można znaleźć u innych autorów[3,24,25]. Pomimo że ze względu na liczebność analizowanej grupy nie ma możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej, to jednak daje się zauważyć częstsze występowanie powikłań w grupie operowanych paliatywnie z wysokim wskaźnikiem współchorobowości Charlson. Ponadto widoczny jest istotny związek zabiegu chirurgicznego wykonywanego z takich wskazań z występowaniem powikłań w późnym okresie po zabiegu.

Oprócz tego, że wytrzewienie miednicy mniejszej z intencją wyleczenia wiąże się z wysokim ryzykiem wczesnych i późnych powikłań operacyjnych, prowadzi też do pogorszenia jakości życia pacjenta. Odwrotna sytuacja zachodzi przy wytrzewieniu paliatywnym, które z założenia ma złagodzić objawy i przez to poprawić jakość życia. Tymczasem Quyn i wsp., analizując wpływ egzenteracji paliatywnej na wyniki kliniczne i jakość życia, nie zaobserwowali ani długotrwałego złagodzenia objawów, które były wskazaniem do tego zabiegu, ani poprawy jakości życia, a nawet stwierdzili pogarszanie się tego wskaźnika wraz z upływem czasu[26]. W omawianym badaniu wskazaniem do egzenteracji paliatywnej była wznowa raka sromu i obecność przetok pęcherzowo-pochwowych i/lub przetok odbytniczo-pochwowych. Według operowanych kobiet jakość życia po zabiegu poprawiła się.

Ważnym elementem każdego wytrzewienia miednicy, wpływającym na czas trwania zabiegu, częstość i rodzaj powikłań oraz jakość życia po operacji, jest sposób odprowadzenia moczu i/lub stolca. Na decyzję o przeprowadzeniu rekonstrukcji dróg moczowych bądź zespoleń jelitowych ma wpływ wcześniejsze napromienianie miednicy mniejszej. Przebyta radioterapia znacznie zwiększa ryzyko przecieku moczu lub treści jelitowej i z tego powodu niektórzy ograniczają stosowanie tych procedur[27]. Wstawka jelitowa z połączeniem jelitowo-moczowodowym sposobem Brickera czy Wallace'a uznawana jest za standard odprowadzenia moczu. W badanej grupie, ze względu na przebytą w każdym analizowanym przypadku radioterapię i śródoperacyjną ocenę jelita cienkiego, taki sposób odprowadzenia moczu wykonano tylko u 1 chorej. Była ona następnie ponownie operowana – z powodu nieszczelności zespolenia jelitowego. U 5 kobiet zespolono moczowody koniec do boku i wytworzono stomię moczowodową. Uzyskano w ten sposób efekt podobny do wstawki jelitowej, co zmniejszyło ryzyko powikłań[28,29]. Nie podejmowano się wytworzenia pochwy – która to procedura ma chronić przed powstawaniem ropnia w pozbawionej zawartości miednicy mniejszej[30]. Miednicę wypełniano uszypułowanym płatem z fartuszka sieci większej, a do uzupełnienia dna miednicy mniejszej po towarzyszącej wytrzewieniu rozległej wulwektomii stosowano pionowy uszypułowany płat z mięśnia prostego brzucha (*vertical rectus abdominis muscle*, VRAM).

In the reported study, there were no deaths during a period of 30 days after the surgical procedure. One patient died of causes unrelated to palliative exenteration 11 months after the surgery. Exenteration-related deaths are more likely to occur in patients treated with palliative intent[19,23]. Postoperative complications of varying severity occurred in all operated patients. Similar findings have been reported by other authors[3,24,25]. The size of the study group precludes statistical analysis, however, complications are more prevalent in patients undergoing surgery for palliative reasons, with high Charlson Comorbidity Index scores. In addition, there is a significant correlation between the surgical procedure performed for palliative indications and the development of late complications after surgery.

Pelvic exenteration performed with the intention to cure is known to be associated with a high risk of early and late surgical complications. In addition, it leads to deterioration in patients' quality of life. Conversely, palliative exenteration is intended to relieve symptoms and hence improve the quality of life of patients. However, Quyn et al., in their evaluation of the clinical and quality-of-life outcomes after palliative pelvic exenteration, observed no durable palliation of symptoms which were indications for the procedure, and noted no improvement in the quality of life. What is more, this outcome measure was even found to decline with time[26]. In the described study, indications for palliative pelvic exenteration included recurrence of vulvar cancer, and the presence of vesicovaginal and/or rectovaginal fistulas. The women who had the surgery claimed that their postoperative quality of life was improved.

An important element of every pelvic exenteration procedure, affecting the duration of surgery, the frequency and type of complications, and the postoperative quality of life, is the method used for urinary and/or fecal diversion. The decision to reconstruct the urinary tract or perform intestinal anastomosis is dependent on prior pelvic irradiation. Since prior radiotherapy markedly increases the risk of urinary or fecal leakage, some practitioners restrict the application of these procedures[27]. Ileal conduit urinary diversion with Bricker or Wallace ureteroileal anastomosis is considered the standard method of urinary diversion. Since all patients in the study group underwent radiotherapy and an intraoperative evaluation of the small intestine, this method of urinary diversion was applied in only 1 patient. The woman was subsequently reoperated because of intestinal anastomotic leak. In 5 women, side-to-side ureteral anastomosis was performed, and ureterostomy was done. In this manner, an effect similar to ileal conduit was achieved, reducing the risk of complications[28,29]. No vaginal reconstruction (procedure aimed at preventing the formation of abscess in the empty pelvic space) was undertaken[30]. The pelvis was filled with a pedicled greater omental flap. In order to repair the pelvic floor defect after extensive vulvectomy

PODSUMOWANIE

Egzenteracja miednicy mniejszej jest stosowana od wielu lat w leczeniu radykalnym lub paliatywnym nowotworów ginekologicznych. Informacje o wynikach tego zabiegu oraz towarzyszących powikłaniach pochodzą zazwyczaj z pojedynczych ośrodków i oparte są często na niezbyt dużych liczebnie grupach badanych. Nieliczne prace jednoośrodkowe dotyczą ponad 100 przypadków. Wspólny wniosek, jaki wynika z tych doniesień i doświadczeń własnych, jest taki, że zabieg wytrzewienia miednicy mniejszej łączy się z wysokim ryzykiem powikłań, często zagrażających życiu. Pomimo zastosowania nowoczesnych metod diagnostycznych w procesie poprzedzającym zabieg, nowatorskich technik operacyjnych i postępu w pooperacyjnym prowadzeniu pacjenta terapeutyczne wyniki egzenteracji nie zmieniają się od wielu lat. Każdy przypadek kwalifikujący się do tak radykalnego zabiegu operacyjnego należy traktować indywidualnie, a sama procedura powinna zostać przeprowadzona w ośrodku dysponującym odpowiednią kadrą i sprzętem medycznym.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji

Piśmiennictwo / References

1. Wright JD, Chatterjee S, Jones N et al.: National trends in total pelvic exenteration for gynecologic malignancies. Am J Obstet Gynecol 2016; 215: 395–396.
2. Brunschwig A: Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma; a one-stage abdominoperineal operation with end colostomy and bilateral ureteral implantation into the colon above the colostomy. Cancer 1948; 1: 177–183.
3. Berek JS, Howe C, Lagasse LD et al.: Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. Gynecol Oncol 2005, 99: 153–159.
4. Ungar L, Palfalvi L, Novak Z: Primary pelvic exenteration in cervical cancer patients. Gynecol Oncol 2008; 111 (2 Suppl): S9–S12.
5. Hatch KD: Exenteration for gynecologic cancer. UpToDate. Available from: https://www.uptodate.com/contents/exenteration-for-gynecologic-cancer.
6. Martínez A, Filleron T, Vitse L et al.: Laparoscopic pelvic exenteration for gynaecological malignancy: is there any advantage? Gynecol Oncol 2011; 120: 374–379.
7. Tixier H, Fraisse J, Chauffert B et al.: Evaluation of pelvic posterior exenteration in the management of advanced-stage ovarian cancer. Arch Gynecol Obstet 2010; 281: 505–510.
8. Dindo D, Demartines N, Clavien PA: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 2004; 240: 205–213.
9. Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al.: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5: 649–655.
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al.: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987; 40: 373–383.

accompanying the exenteration procedure, a pedicled vertical rectus abdominis muscle (VRAM) flap was used.

CONCLUSIONS

Pelvic exenteration has been used for many years in radical or palliative treatment of gynecologic cancers. Reports on the outcomes of the procedure and associated complications usually come from individual centers, and they are often based on relatively small study groups. Scarce single-center studies involve more than 100 cases. A common conclusion arising from the available reports and our own experiences is that pelvic exenteration carries a high risk of complications which are often life-threatening. Despite the application of modern diagnostic methods in the preoperative period, innovative surgical techniques, and progress in postoperative patient management, the therapeutic outcomes of exenteration have not changed for many years. The eligibility of patients for this radical surgical approach should be assessed on a case-by-case basis, and the procedure itself should be carried out in a medical center with properly trained staff and medical equipment.

Conflict of interest

The authors do not declare any financial or personal links with other persons or organizations that might adversely affect the content of the publication or claim any right to the publication.

11. Sagebiel TL, Viswanathan C, Patnana M et al.: Overview of the role of imaging in pelvic exenteration. Radiographics 2015; 35: 1286–1294.
12. Vargas HA, Burger IA, Donati OF et al.: Magnetic resonance imaging/positron emission tomography provides a roadmap for surgical planning and serves as a predictive biomarker in patients with recurrent gynecological cancers undergoing pelvic exenteration. Int J Gynecol Cancer 2013; 23: 1512–1519.
13. Miller B, Morris M, Gershenson DM et al.: Intestinal fistulae formation following pelvic exenteration: a review of the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience, 1957–1990. Gynecol Oncol 1995; 56: 207–210.
14. Angioli R, Panici PB, Mirhashemi R et al.: Continent urinary diversion and low colorectal anastomosis after pelvic exenteration. Quality of life and complication risk. Crit Rev Oncol Hematol 2003; 48: 281–285.
15. Chiantera V, Rossi M, De Iaco P et al.: Morbidity after pelvic exenteration for gynecological malignancies: a retrospective multicentric study of 230 patients. Int J Gynecol Cancer 2014; 24: 156–164.
16. Khoury-Collado F, Einstein MH, Bochner BH et al.: Pelvic exenteration with curative intent for recurrent uterine malignancies. Gynecol Oncol 2012; 124: 42–47.
17. Park JY, Choi HJ, Jeong SY et al.: The role of pelvic exenteration and reconstruction for treatment of advanced or recurrent gynecologic malignancies: analysis of risk factors predicting recurrence and survival. J Surg Oncol 2007; 96: 560–568.
18. Kaur M, Joniau S, D'Hoore A et al.: Pelvic exenterations for gynecological malignancies: a study of 36 cases. Int J Gynecol Cancer 2012; 22: 889–896.
19. Maggioni A, Roviglione G, Landoni F et al.: Pelvic exenteration: ten-year experience at the European Institute of Oncology in Milan. Gynecol Oncol 2009; 114: 64–68.

20. Fotopoulou C, Neumann U, Kraetschell R et al.: Long-term clinical outcome of pelvic exenteration in patients with advanced gynecological malignancies. J Surg Oncol 2010; 101: 507–512.
21. Schmidt AM, Imesch P, Fink D et al.: Indications and long-term clinical outcomes in 282 patients with pelvic exenteration for advanced or recurrent cervical cancer. Gynecol Oncol 2012; 125: 604–609.
22. Forner DM, Lampe B: Exenteration in the treatment of stage III/IV vulvar cancer. Gynecol Oncol 2012; 124: 87–91.
23. Marnitz S, Köhler C, Müller M et al.: Indications for primary and secondary exenterations in patients with cervical cancer. Gynecol Oncol 2006; 103: 1023–1030.
24. Sharma S, Odunsi K, Driscoll D et al.: Pelvic exenterations for gynecological malignancies: twenty-year experience at Roswell Park Cancer Institute. Int J Gynecol Cancer 2005; 15: 475–482.
25. McLean KA, Zhang W, Dunsmoor-Su RF et al.: Pelvic exenteration in the age of modern chemoradiation. Gynecol Oncol 2011; 121: 131–134.
26. Quyn AJ, Solomon MJ, Lee PM et al.: Palliative pelvic exenteration: clinical outcomes and quality of life. Dis Colon Rectum 2016; 59: 1005–1010.
27. Jurado M, Alcazar JL, Baixauli J et al.: Low colorectal anastomosis after pelvic exenteration for gynecologic malignancies: risk factors analysis for leakage. Int J Gynecol Cancer 2011; 21: 397–402.
28. Borkowski A, Bec A: Uretero-ureterostomy, transuretero-ureterostomy. Int Urol Nephrol 1981; 13: 261–270.
29. Kilciler M, Bedir S, Erdemir F et al.: Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneostomy urinary diversion. Urol Int 2006; 77: 245–250.
30. Jurado M, Bazán A, Alcázar JL et al.: Primary vaginal reconstruction at the time of pelvic exenteration for gynecologic cancer: morbidity revisited. Ann Surg Oncol 2009; 16: 121–127.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Current Gynecologic Oncology”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 40 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 120 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 40 euro.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 40 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
   - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
   - Drogą mailową: redakcja@ginekologia.com.pl.
   - Telefonicznie: 22 651 97 83.
   - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.ginekologia.com.pl.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

Rules of subscription to the quarterly “Current Gynecologic Oncology”

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 40 PLN (10 EUR). The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 40 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed:
   - By making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Santander Bank Polska S.A. 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 For foreign subscribers: Account Name: Medical Communications Sp. z o.o. Bank Name: Deutsche Bank PBC S.A. Bank Address: 02-903 Warszawa, ul. Powsińska 42/44 Account number: 15 1910 1048 2215 9954 5473 0002 SWIFT Code/IBAN: WBKPPLPP Please provide a precise address and nominative data.
   - By e-mail: redakcja@ginekologia.com.pl.
   - Filling-in a subscription form, which may be found on the page www.ginekologia.com.pl.
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.

© Curr Gynecol Oncol 2018, 16 (4), p. 224–233
DOI: 10.15557/CGO.2018.0026

Received: 26.11.2018
Accepted: 18.12.2018
Published: 31.12.2018

Kamila Trepka, Piotr Bodzek, Anita Olejek

Zależność pomiędzy morfologią krwi obwodowej i wybranymi czynnikami klinicznymi a stopniem zaawansowania i zróżnicowania raka trzonu macicy

Complete blood count and selected clinical factors: are they related to the grade and stage of endometrial cancer?

Klinika Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Bytom, Polska
Adres do korespondencji: Kamila Trepka, Klinika Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej, Szpital Specjalistyczny nr 2, ul. Batorego 15, 41-902 Bytom, e-mail: kamilatrepka@gmail.com

Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecologic Oncology, Medical University of Silesia in Katowice, Poland
Correspondence: Kamila Trepka, Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecologic Oncology, Medical University of Silesia in Katowice, Specialist Hospital No. 2, Batorego 15, 41-902 Bytom, Poland, e-mail: kamilatrepka@gmail.com

Streszczenie

Rak trzonu macicy jest najczęstszym nowotworem złośliwym narządu płciowego kobiety. Sposób leczenia zależy od typu histologicznego, stopnia zróżnicowania i zaawansowania nowotworu. Podstawową metodą leczenia jest operacja: usunięcie macicy z przydatkami w stopniu IA G1/G2 z dodatkową limfadenektomią miedniczą w stopniu IB i wyższych oraz w każdym przypadku G3. Limfadenektomia stwarza ryzyko wielu powikłań. Celem badania była ocena, czy przedoperacyjne wyniki morfologii krwi obwodowej mają związek ze stopniem zaawansowania i zróżnicowania w typie endometrioidalnym raka endometrium, a więc czy można je wykorzystać m.in. w kwalifikacji do limfadenektomii. Do badania retrospektywnego włączono 283 pacjentki z rakiem endometrium, leczone pierwotnie operacyjnie w Klinice Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2008–2014. Przeanalizowano zależność pomiędzy takimi czynnikami, jak: wiek, wskaźnik masy ciała, poziom hemoglobiny, hematokryt, PLT, MPV, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, nierództwo, a stopniem zaawansowania i zróżnicowania raka endometrium. Podzielono grupę badaną na dwie podgrupy: grupę dobrego rokowania – IA G1 i IA G2, oraz złego rokowania – IA G3, IB, II, III, IV. Następnie podzielono grupę badaną wg stopnia zróżnicowania histopatologicznego na G1, G2, G3. W obliczeniach statystycznych wykorzystano test *t*-Studenta, test *z*, test *U* Manna–Whitneya, test Kołmogorowa–Smirnowa oraz krzywą ROC. Pomiędzy grupami dobrego i złego rokowania nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla wymienionych czynników. Analiza regresji logistycznej wykazała, że czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia raka G2 są MPV – od 9% do 43%, i wiek – do 6,6% ($p < 0,05$). Za pomocą krzywej ROC wyznaczono punkty odcięcia: dla MPV powyżej 8,9 fl, dla wieku więcej niż 62 lata. MPV powyżej 9,8 fl zwiększa ryzyko stopnia G2 niemal dwukrotnie. Wyniki morfologii krwi obwodowej nie są użyteczne w przedoperacyjnej ocenie stopnia zaawansowania raka endometrium i kwalifikacji do limfadenektomii, natomiast stopień zróżnicowania koreluje z wiekiem i MPV. Wyniki badania umożliwiają wykorzystanie MPV w przedoperacyjnym prognozowaniu stopnia zróżnicowania raka endometrium.

Słowa kluczowe: rak endometrium, grading, MPV

Abstract

Endometrial carcinoma is the most common gynecologic cancer. The method of therapy depends on the histological type, grade and stage of cancer. The primary treatment is surgery: total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy in stage IA G1/G2, additionally with pelvic lymph node dissection in stage IB and higher and in every case of G3 cancer. Pelvic lymphadenectomy is associated with the risk of multiple complications. The aim of this study was to assess if preoperative complete blood count results are associated with the stage and grade of endometrioid type of endometrial cancer and if they can be used in the preoperative decision making process, for example whether or not to perform lymphadenectomy. This retrospective study included the data of 283 patients with endometrial cancer, treated primarily with surgery at the Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecologic Oncology of the Medical University of Silesia in 2008–2014. The relationship between such factors as age, body mass index, hemoglobin level, hematocrit, PLT, MPV, diabetes, arterial hypertension, nulliparity and endometrial cancer stage and grade was analyzed. The study group was divided into two subgroups: a good prognosis group: IA G1 and IA G2 cancers and a poor prognosis group: IA G3, IB, II, III, IV cancers.

© Medical Communications Sp. z o.o. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (CC BY-NC-ND). Reproduction is permitted for personal, educational, non-commercial use, provided that the original article is in whole, unmodified, and properly cited.

Subsequently, the study group was divided based on histopathological grade into G1, G2 and G3 groups. Statistical analysis was performed with the use of the Student's *t*-test, a *z*-test, the Mann–Whitney *U*-test, the Kolmogorov–Smirnov test and the ROC curve. No statistically significant differences were demonstrated for the factors mentioned above between the good and poor prognosis groups. Logistic regression analysis showed that the factors which increase the risk of G2 cancer include MPV: from 9% to 43% and age: up to 6.6% ($p < 0.05$). The ROC curve was used to determine cut-off points: over 8.9 fL for MPV and over 62 years for age. An MPV of over 9.8 fL increases the risk of G2 cancer nearly twice. Complete blood count results are not useful for preoperative endometrial cancer staging and assessment for lymphadenectomy, while cancer grade correlates with age and MPV. The results of the study show the possibility to use MPV in preoperative prediction of endometrial cancer grading.

Keywords: endometrial cancer, grading, MPV

WPROWADZENIE

Rak trzonu macicy jest najczęstszym nowotworem złośliwym narządu płciowego kobiety, a wśród wszystkich nowotworów u kobiet czwartym pod względem częstości występowania[1]. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce każdego roku notuje się ponad 5 tys. nowych zachorowań i około tysiąca zgonów. Schorzenie dotyka głównie kobiety w wieku 55–70 lat, jednak około 5% przypadków dotyczy pacjentek przed 40. rokiem życia.

Na podstawie cech histologicznych i molekularnych wyróżnia się dwa typy raka błony śluzowej trzonu macicy. Według klasyfikacji Bokhmana typ I, zwany rakiem endometrioidalnym (*endometroid type of endometrial carcinoma*), jest pierwotnym gruczolakorakiem i stanowi 60–65% wszystkich przypadków raka endometrium. Rozwija się na podłożu hiperestrogenizmu, występuje znacznie częściej w krajach rozwiniętych, u kobiet w okresie okołomenopauzalnym i jest związany z otyłością. Charakteryzują go wysoka dojrzałość histologiczna, powolny rozwój i dobre rokowanie. Natomiast typ II, zwany nieendometrioidalnym rakiem endometrium, charakteryzuje się wysokim stopniem złośliwości, wyrażonym poprzez głębokie naciekanie mięśniówki macicy i szybkie powstawanie przerzutów. Nie ma związku ze stymulacją estrogenową, dotyka częściej kobiety starsze i ma złe rokowanie. Do typu II zalicza się gruczolakoraka surowiczego (*adenocarcinoma serosum*), gruczolakoraka jasnokomórkowego (*adenocarcinoma clarocellulare*), raki endometrioidalne G3 i inne mniej częste[1].

Sposób leczenia pierwotnego raka endometrium typu I zależy od typu histologicznego, stopnia zaawansowania kliniczno-patologicznego (*staging*), stopnia histologicznej dojrzałości (*grading*) oraz stanu sprawności pacjentki. Niemniej jednak podstawową metodą terapii jest leczenie chirurgiczne. W stopniu zaawansowania IA wykazującym zróżnicowanie G1 lub G2 wykonuje się proste usunięcie macicy z przydatkami. Natomiast radykalne wycięcie macicy z przydatkami oraz limfadenektomię miedniczą i ewentualnie okołoaortalną zaleca się w przypadkach o gorszym rokowaniu, to znaczy w stopniu IA G3, oraz niezależnie od stopnia dojrzałości w stopniu IB, II oraz III (jeśli jest operacyjny; wówczas zabieg poszerza się

INTRODUCTION

Endometrial cancer is the most common gynecologic cancer and the fourth most prevalent of all cancers in women[1]. According to the Polish National Cancer Registry, over 5,000 new cases and approximately 1,000 deaths are recorded in Poland every year. The disease usually affects women aged 55–70 years; however, approximately 5% of cases are found in patients aged below 40 years.

There are two types of endometrial cancer distinguished based on histological and molecular characteristics. According to the classification by Bokhman, type 1 disease, called endometrioid endometrial carcinoma, is a primary adenocarcinoma and accounts for 60–65% of all cases of endometrial cancer. It develops as a result of hyperestrogenism, is much more common in developed countries, in perimenopausal women and is associated with obesity. It is characterized by a high histologic grade, slow progression and good prognosis. Type 2, on the other hand, is called non-endometrioid endometrial carcinoma and is characterized by a high degree of malignancy manifesting as deep invasion of the myometrium and quick metastasis formation. It is unrelated to estrogen stimulation, usually affects older women and has poor prognosis. Type 2 disease includes serous adenocarcinoma (*adenocarcinoma serosum*), clear cell adenocarcinoma (*adenocarcinoma clarocellulare*), G3 endometrioid carcinomas and other, less common types[1].

The method of treatment for primary type 1 endometrial cancer depends on histological type, stage and grade of the disease and the patient's general condition . However, the primary method of treatment is surgery. In stage IA grade G1 or G2 disease simple hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy is performed. In cases with poorer prognosis which are stage IA grade G3 and stages IB, II and III regardless of the grade, radical hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and pelvic and possibly also paraaortic lymph node dissection are recommended. In stage IV palliative hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy or primary systemic treatment should be considered[2].

Thrombocytes play a crucial role in carcinogenesis. Their excessive activation is considered to be the sign of neoplastic proliferation and cardiovascular disease development.

w miarę możliwości o omentektomię i usunięcie wszczepów otrzewnowych). W stopniu IV należy rozważyć paliatywne wycięcie macicy z przydatkami lub pierwotne leczenie systemowe[2].

W procesie progresji nowotworowej niepodważalną rolę odgrywają płytki krwi. Ich nadmierna aktywacja jest uznawana za oznakę procesu nowotworzenia oraz procesów prowadzących do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Komórki nowotworowe wydzielają liczne substancje parakrynne, w tym interleukiny IL-1, IL-3, IL-6, które pobudzają do szybkiej proliferacji megakariocyty w szpiku kostnym. W efekcie powstają prymitywne płytki krwi o większej objętości i aktywności enzymatycznej w zakresie wydzielania czynników wzrostu, metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej, czynników stymulujących neoangiogenezę. Tym samym pobudzone trombocyty promują nabywanie przez nowotwór cech złośliwości, w tym przekraczania błon podstawnych, możliwości naciekania sąsiednich tkanek oraz zdolności odległego przerzutowania. Ponadto krążące we krwi trombocyty pod wpływem wymienionych interleukin zmieniają kształt na okrągły, co ułatwia prezentację na powierzchni ich błon receptorów biorących udział w agregacji i adhezji. Im dłużej trwa proces nowotworzenia, tym więcej powstaje heterogennych subpopulacji komórek, różniących się morfologicznie i funkcjonalnie od macierzystej tkanki. Przetrwałe subpopulacje nabywają kolejnych cech złośliwości między innymi za pośrednictwem nadmiernie zaktywowanych płytek krwi[3]. Stąd uzasadnione jest badanie zależności między liczbą płytek krwi, a także ich stanem funkcjonalnym [wyrażonym pośrednio poprzez objętość – MPV (*mean platelet volume* – średnia objętość płytki)] a stopniem progresji raka endometrium. Podobne badania są prowadzone u chorych na raka żołądka, piersi, trzustki, jajnika. Co ważne w aspekcie ewentualnej przydatności PLT (*platelet count* – płytki krwi) i MPV jako biomarkerów, wartości te uzyskuje się łatwą, tanią i powtarzalną metodą.

CEL PRACY

Celem badania była ocena, czy przedoperacyjne wyniki morfologii krwi obwodowej mają związek ze stopniem zaawansowania i zróżnicowania w typie endometrioidalnym raka endometrium. Ponadto naszym celem było ustalenie, czy wiek, wskaźnik masy ciała (*body mass index*, BMI), rodność, występowanie cukrzycy, nadciśnienia tętniczego korelują ze stopniem zaawansowania i/lub zróżnicowania raka endometrium.

MATERIAŁ I METODY

Przeanalizowano retrospektywnie dane dotyczące pacjentek chorych na raka trzonu macicy, leczonych w Klinice Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w latach 2008–2014. Na podstawie kryteriów włączenia do badania zakwalifikowano 283 pacjentki.

Cancer cells secrete multiple paracrine substances, including interleukins: IL-1, IL-3 and IL-6, which stimulate megakaryocytes in the bone marrow to proliferate rapidly. As a result, primitive platelets are formed. They are larger in volume and produce more enzymes such as growth factors, matrix metalloproteinases and angiogenesis-stimulating factors. Thus, activated platelets promote malignant transformation by enabling damage of basement membranes, tissue infiltration and metastasis. In addition, platelets stimulated by interleukins change their shape to a round one, which facilitates the presentation of aggregation- and adhesion-mediating receptors on their surface. The longer carcinogenesis lasts, the higher is the number of heterogeneous cell subpopulations which are morphologically and functionally different from the original tissue. Persistent subpopulations acquire further malignant abilities through activated platelets[3]. Thus, it is reasonable to study the correlation between platelet count as well as their functional status (expressed indirectly by mean platelet volume, MPV) and the stage of endometrial cancer. Similar studies are being conducted in gastric, breast, pancreatic and ovarian cancer patients. In terms of the possible use of platelet count (PLT) and MPV as biomarkers, they can be accomplished by an easy, cheap and repeatable method.

AIM OF THE STUDY

The aim of the study was to assess if preoperative complete blood count results are associated with the stage and grade of endometrioid endometrial cancer. In addition, we aimed to determine whether age, body mass index (BMI), parity, and comorbidities such as diabetes or arterial hypertension correlate with the stage and/or grade of endometrial cancer.

MATERIAL AND METHODS

A retrospective analysis was performed on the data of endometrial cancer patients treated at the Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecologic Oncology of the Medical University of Silesia in Katowice, Poland, in 2008–2014. Based on the inclusion criteria 283 patients were included in the study.

Inclusion criteria:

1. G1, G2 and G3 endometrioid endometrial cancer;
2. primary surgical treatment;
3. surgery involving at least hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy.

Exclusion criteria:

1. non-endometrioid endometrial cancer;
2. non-epithelial cancer (mesenchymal or other);
3. neoadjuvant systemic therapy (including hormonal treatment);
4. previous surgical treatment of endometrial cancer;
5. surgery involving less than hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy;
6. no possibility to perform primary surgical treatment.

DOI: 10.15557/CGO.2018.0026 CURR GYNECOL ONCOL 2018, 16 (4), p. 224–233

Kryteria włączenia:
1. rak endometrium typu endometrioidalnego G1, G2 lub G3;
2. pierwotne leczenie chirurgiczne;
3. operacja o zasięgu co najmniej usunięcia macicy i przydatków.

Kryteria wyłączenia:
1. rak endometrium nieendometrioidalny;
2. nowotwór pochodzenia nienabłonkowego (mezenchymalnego lub innego);
3. stan po przebytym pierwotnym leczeniu systemowym (w tym hormonalnym);
4. stan po przebytym wcześniej leczeniu operacyjnym raka endometrium;
5. operacja o zasięgu mniejszym niż usunięcie macicy i przydatków;
6. niemożność przeprowadzenia pierwotnego leczenia operacyjnego.

Przedoperacyjne wyniki badań – PLT, MPV, hemoglobina (HGB), hematokryt (Hct) – oraz dane dotyczące występowania u pacjentek cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, rodności, wieku i BMI uzyskano z historii chorób.

Badania laboratoryjne, których wyniki analizowano, były wykonywane przed zabiegiem operacyjnym w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala Specjalistycznego nr 2 w Bytomiu.

Informacje o typie histologicznym nowotworu i stopniu zróżnicowania uzyskano z protokołów badań histopatologicznych przeprowadzanych w Pracowni Histopatologii Szpitala Specjalistycznego nr 2 w Bytomiu. Informacje odnośnie do stopnia zaawansowania raka zaczerpnięto z protokołów operacji.

Uzyskano opinię Terenowej Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach o braku konieczności wyrażenia zgody (nr KNW/0022/KB/176/14 z dn. 14.10.2014 r.).

Pacjentki podzielono na dwie grupy: 1) grupę dobrego rokowania, obejmującą nowotwory w stopniu IA G1 i IA G2 oraz 2) grupę średniego i złego rokowania, obejmującą nowotwory w stopniu IA G3, IB, II, III, IV. Następnie podzielono całą grupę badaną na poszczególne stopnie zróżnicowania raka endometrium (G1, G2, G3).

Statystyka

Dane parametryczne o rozkładzie normalnym były wyrażone poprzez średnią arytmetyczną oraz odchylenie standardowe. Weryfikację hipotezy zgodności między zbiorem wartości badanej próby a rozkładem normalnym wykonano za pomocą testu Shapiro–Wilka. Analizę jednorodności wariancji wykonano przy użyciu testu Levene'a. Wykonano weryfikację statystyczną istotności różnic pomiędzy średnimi w dwóch niezależnych grupach w przypadku zmiennych parametrycznych spełniających założenia o rozkładzie normalnym i jednorodności wariancji przy użyciu testów *t*-Studenta oraz testu *z*. Zmienne nieparametryczne zostały wyrażone w postaci liczb całkowitych i wartości procentowych.

Preoperative test results for PLT, MPV, hemoglobin (HGB) and hematocrit (HCT) and data regarding the comorbidities, parity, age and BMI were obtained from the patients' medical records.

The analyzed laboratory tests were performed before surgery at the laboratory of our hospital.

The histologic type and grade of the cancer were obtained from histopathology reports. The tests were performed at the local Histopathology Unit. We evaluated cancer stage based on surgical reports.

The Ethics Committee of the Medical University of Silesia did not make any reservations to our study.

The patients were divided into two groups: 1) good prognosis group including IA G1 and IA G2 cancer; 2) medium and poor prognosis group including stage IA G3, IB, II, III and IV cancer. Subsequently, the whole study group was divided based on endometrial cancer grade into G1, G2 and G3 groups.

Statistics

Parametric data of a normal distribution were expressed as arithmetic mean and standard deviation. The Shapiro–Wilk test was used to verify the compatibility hypothesis between the test set and the normal distribution. The analysis of variance homogeneity was performed using the Levene's test. The Student's *t*-test and a *z*-test were used to verify the statistical significance of the differences between means in two independent groups for parametric variables with normal distribution and variance homogeneity. Non-parametric variables were expressed as numbers and percentages. The Mann–Whitney *U*-test and the Kolmogorov–Smirnov tests were used for non-parametric variables.

The optimal cut-off points for parametric variables were determined using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis based on the Hanley and McNeil method.

A multivariate analysis was performed using a logistic regression model that included the most important variables. For this model, the Rosenbrock and quasi-Newton estimation methods were used. The results are presented as odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI).

Differences revealed in the course of analysis were considered statistically significant if $p < 0.05$. The calculations were performed using the Statistica: Basic Statistics software by StatSoft (Tulsa, USA) and MedCalc: Logistic Regression, ROC Curves software (Ostend, Belgium). Some of the graphs were created using the GraphPad Prism 5™: Forest plot software.

RESULTS

Demographic and clinical characteristics of the population

The study included the data of 283 patients. The mean age of the study population was 62.9 ± 9.4 years. Eighty-four patients (29.7%) had diabetes and 190 had hypertension (67.1%). The mean BMI of the group was 30.5 ± 5.1 kg/m^2.

W przypadku zmiennych nieparametrycznych zastosowano test *U* Manna–Whitneya oraz test Kołmogorowa–Smirnowa. Optymalne punkty odcięcia parametrycznych zmiennych zostały wyznaczone poprzez jakościową analizę krzywej (*receiver operating characteristics*, ROC), stosując metodologię Hanleya i McNeil.

Model regresji logistycznej z użyciem najistotniejszych zmiennych został użyty w celu wykonania analizy wieloczynnikowej. W modelu tym użyto metody estymacji Rosenbrocka i quasi-Newtona. Uzyskane wyniki przedstawiono jako iloraz szans (*odds ratio*, OR) z 95-procentowym przedziałem ufności (*confidence interval*, CI).

Przyjęto, że wykonane analizy prezentują różnice istotne statystycznie, jeżeli $p < 0,05$. Do wykonania obliczeń został użyty program Statistica firmy StatSoft (Tulsa, USA) – statystyki podstawowe, oraz program MedCalc (Ostend, Belgia) – regresja logistyczna, analiza krzywej ROC. Część wykresów została stworzona przy pomocy oprogramowania GraphPad Prism 5™ – wykresy typu Forest plot.

WYNIKI

Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji

Do badania włączono dane 283 pacjentek. Średni wiek badanej populacji wynosił 62,9 ± 9,4 roku. Osiemdziesiąt cztery pacjentki (29,7%) chorowały na cukrzycę, 190 na nadciśnienie tętnicze (67,1%), średni wskaźnik BMI wynosił 30,5 ± 5,1 kg/m^2. Pełne dane demograficzne i kliniczne badanej populacji ilustrują tab. 1 oraz ryc. 1 i 2.

Zmienna *Variable*	**Cała badana populacja pacjentek z rakiem trzonu macicy (*N* = 283)** *The whole study population of patients with endometrial cancer (N = 283)*
Wiek *Age*	62,9 ± 9,4
Wskaźnik BMI (kg/m^2) *BMI (kg/m^2)*	30,5 ± 5,1
Hemoglobina (g/dl) *Hemoglobin (g/dL)*	13,3 ± 1,4
Hematokryt (%) *Hematocrit (%)*	39,8 ± 4,2
Płytki krwi (tys./mm^3) *Platelets (10^3/mm^3)*	259,1 ± 70,2
MPV (fl) *MPV (fL)*	8,43 ± 1,86
Cukrzyca *Diabetes*	29,7% (84)
Nadciśnienie tętnicze *Hypertension*	67,1% (190)
Nierództwo lub urodzenie tylko jednego dziecka *Nulliparity or one child*	34,9% (99)

Tab. 1. Charakterystyka demograficzna i kliniczna badanej populacji

Tab. 1. Demographic and clinical characteristics of the study population

The complete demographic and clinical data are presented in Tab. 1 and Figs. 1 and 2. Tab. 2 presents a comparison of demographic and clinical data between group 1 and 2.

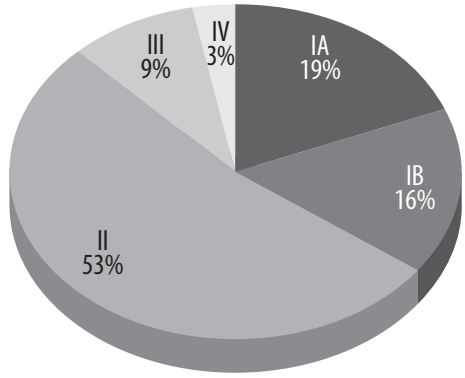
Analysis of risk factors associated with the stage and grade of endometrial cancer

We did not identify any risk factors with a significant impact on the stage of endometrial cancer.

Logistic regression analysis for all studied risk factors for G2 disease is presented in Fig. 3 and Tab. 3. Age significantly raises the risk of G2 disease from approximately 1% to 6.6%, while MPV increases this risk from 9% to 43%.

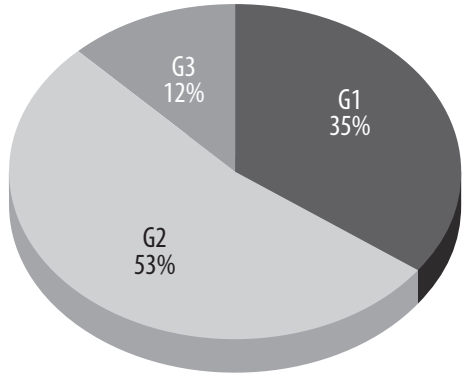
Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis

The results of receiver operating characteristic curve analysis of variables with a significant impact on the prevalence of G2 disease (MPV, age) are presented in Figs. 4 and 5.



Ryc. 1. Stopień zaawansowania klinicznego raka trzonu macicy w całej badanej populacji

Fig. 1. Endometrial cancer stage in the whole study population



G1 – dobrze zróżnicowany *well differentiated*

G2 – umiarkowanie zróżnicowany *moderately differentiated*

G3 – niskozróżnicowany lub niezróżnicowany *poorly differentiated or undifferentiated*

Ryc. 2. Stopień zróżnicowania raka trzonu macicy w całej badanej populacji

Fig. 2. Endometrial cancer grade in the whole study population

DOI: 10.15557/CGO.2018.0026 CURR GYNECOL ONCOL 2018, 16 (4), p. 224–233

Zmienna *Variable*	**Grupa dobrego rokowania (*n* = 102)** *Good prognosis group* (n = *102*)	**Grupa średniego i złego rokowania (*n* = 181)** *Medium and poor prognosis group* (n = *181*)	***p***
Wiek *Age*	61,79 ± 9,75	63,67 ± 9,14	0,106
Wskaźnik BMI (kg/m^2) *BMI (kg/m^2)*	30,79 ± 5,96	30,39 ± 6,19	0,599
Hemoglobina (g/dl) *Hemoglobin (g/dL)*	13,38 ± 1,33	13,26 ± 1,46	0,473
Hematokryt (%) *Hematocrit (%)*	40,04 ± 3,92	39,74 ± 4,39	0,565
Płytki krwi (tys./mm^3) *Platelets (10^3/mm^3)*	251,16 ± 57,44	263,50 ± 76,19	0,155
MPV (fl) *MPV (fL)*	8,53 ± 1,79	8,38 ± 1,91	0,535
Cukrzyca *Diabetes*	29,4% (30)	29,8% (54)	0,941
Nadciśnienie tętnicze *Hypertension*	61,8% (63)	70,2% (127)	0,249
Nierództwo lub urodzenie jednego dziecka *Nulliparity or giving birth to one child*	37,2% (38)	33,7% (61)	0,548
Stopień G1 *Grade 1*	46,1% (47)	26,5% (48)	**0,0008**
Stopień G2 *Grade 2*	53,9% (55)	54,7% (99)	0,549
Stopień G3 *Grade 3*	-	18,8% (34)	-

Tab. 2. Porównanie grupy dobrego rokowania z grupą średniego i złego rokowania pod względem danych demograficznych i klinicznych
Tab. 2. Comparison of demographic and clinical data between the good prognosis group and the medium and poor prognosis group

Porównanie danych demograficznych i klinicznych populacji z uwzględnieniem grup 1. i 2. przedstawiono w tab. 2.

Analiza czynników ryzyka mających związek ze stopniem zaawansowania klinicznego i zróżnicowania histologicznego

Nie zidentyfikowano czynników ryzyka mających istotny wpływ na występowanie wyższego stopnia zaawansowania klinicznego raka trzonu macicy.
Analizę regresji logistycznej wszystkich analizowanych czynników ryzyka wystąpienia stopnia zróżnicowania G2 ilustrują ryc. 3 oraz tab. 3. Wiek istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia stopnia zróżnicowania G2 z około 1% do 6,6%, natomiast MPV – z 9% do 43%.

Analiza krzywej odbiornika (ROC)

Wyniki analizy krzywej odbiornika zmiennych mających istotny wpływ (MPV, wiek) na częstość występowania stopnia zróżnicowania histologicznego G2 ilustrują ryc. 4 oraz 5. Średnia objętość płytki większa od 8,9 fl oraz wiek powyżej 62 lat wykazują istotny wpływ na częstość występowania stopnia zróżnicowania histologicznego G2.

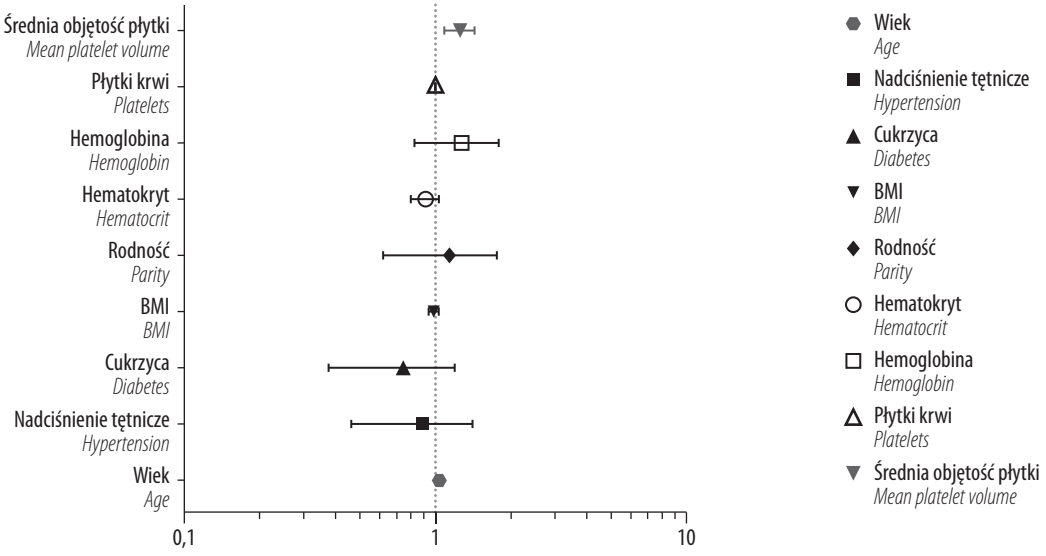
Mean platelet volume higher than 8.9 fL and age over 62 years were found to have a significant impact on the prevalence of G2 disease.

Odds ratio of different cut-off points for MPV and age

Based on ROC curve analysis, odds ratio was determined for different cut-off points for MPV and age, as presented in Figs. 6 and 7.

DISCUSSION

Preoperative prediction of cancer stage and grade is the subject of interest for scientists and clinicians, particularly due to serious complications which may be potentially caused by radical surgery. In endometrial cancer the highest risk of complications is associated with pelvic (and sometimes para-aortic) lymphadenectomy. The complications include: edema, lymphoceles, ileus, relaparotomy, blood loss, damage to neighboring organs and major blood vessels, hemorrhage, thromboembolism[4–6].
Preoperative assessment of the depth of myometrial invasion using magnetic resonance imaging provides 30% false



Ryc. 3. Regresja logistyczna czynników ryzyka wystąpienia stopnia zróżnicowania G2
Fig. 3. Logistic regression for G2 disease risk factors

Zmienna *Variable*	**Iloraz szans** *Odds ratio*	**95% CI**	***p***
MPV	1,2517	1,0908–1,4363	**0,0014**
Wiek *Age*	1,0372	1,0087–1,0666	**0,0103**
PLT	1,007	0,9972–1,0043	0,6886
Hemoglobina *Hemoglobin*	1,2162	0,8257–1,7916	0,3219
Hematokryt *Hematocrit*	0,9081	0,7974–1,0343	0,1465
Nierództwo lub urodzenie tylko jednego dziecka *Nulliparity or one child*	1,0449	0,6205–1,7595	0,8688
BMI	0,9856	0,9421–1,0311	0,5293
Cukrzyca *Diabetes*	0,6703	0,3761–1,1948	0,1749
Nadciśnienie tętnicze *Hypertension*	0,8059	0,4618–1,4363	0,4474

Tab. 3. Iloraz szans czynników ryzyka wystąpienia stopnia zróżnicowania G2
Tab. 3. Odds ratio for G2 disease risk factors

Iloraz szans poszczególnych punktów odcięcia dla zmiennej MPV i wieku

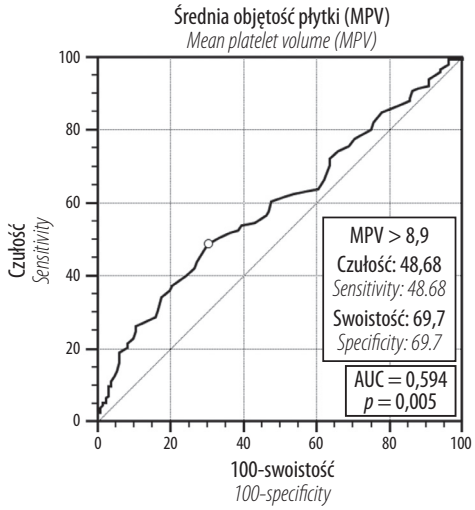
Na podstawie uzyskanych danych z analizy krzywej ROC wyznaczono iloraz szans dla poszczególnych punktów odcięcia zmiennej MPV oraz wieku, co ilustrują ryc. 6 i 7.

OMÓWIENIE

Przedoperacyjne prognozowanie stopnia zaawansowania i zróżnicowania chorób nowotworowych jest przedmiotem zainteresowania naukowców i klinicystów, przede wszystkim z uwagi na poważne powikłania, które może potencjalnie przynieść radykalna operacja. W raku endometrium największe ryzyko powikłań związane jest z limfadenektomią miedniczą i ewentualnie okołoaortalną. Do powikłań

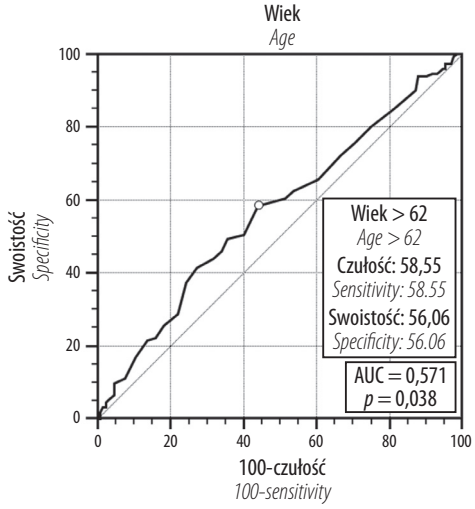
negative and 18% false positive results[7]. The accuracy of transvaginal ultrasound assessment of myometrial invasion is 84%. The sensitivity of this method for the diagnosis of metastases to the adnexa is 73%, of cervical invasion is 86% and of metastases to lymph nodes is 33%[8]. In terms of grading, in 12–39% of cases there are discrepancies between the dilation and curettage report and the final result[9–11].

A preoperative method for predicting the need for lymphadenectomy could reduce the risk of postoperative complications. Tsikouras et al. proposed a model which classifies patients preoperatively into a low lymphadenectomy risk group based on a Ca 125 level of below 35 IU/mL, less than 50% myometrial invasion on magnetic resonance imaging (MRI) and grade G1 and G2 in endometrial sampling. The sensitivity of the model is 96% and its



AUC (*area under the curve*) – pole pod krzywą.
AUC – area under the curve.

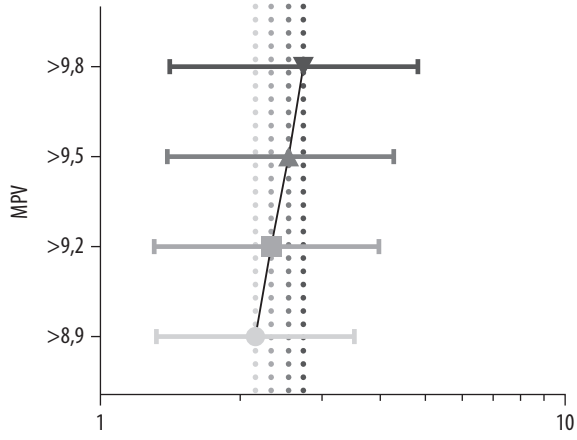
Ryc. 4. Analiza krzywej odbiornika (ROC) zmiennej MPV
Fig. 4. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of the MPV variable



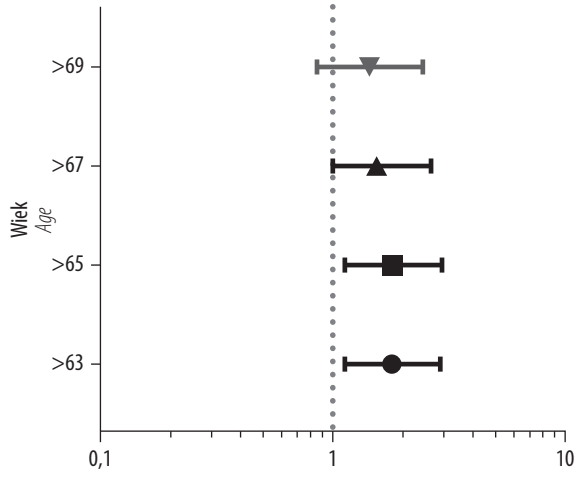
Ryc. 5. Analiza krzywej odbiornika (ROC) zmiennej wiek
Fig. 5. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of the age variable

należą: obrzęki, torbiele chłonne, niedrożność przewodu pokarmowego, relaparotomia, utrata krwi, uszkodzenia okolicznych narządów i dużych naczyń krwionośnych, krwotok, powikłania zakrzepowo-zatorowe[4–6].

Przedoperacyjna ocena głębokości naciekania mięśnia macicy za pomocą rezonansu magnetycznego daje 30% fałszywie ujemnych i 18% fałszywie dodatnich wyników[7]. Dokładność oceny naciekania miometrium za pomocą ultrasonografii przezpochwowej mieści się w granicach 84%. Czułość tej metody dla diagnostyki przerzutów do przydatków wynosi 73%, naciekania szyjki – 86%, a przerzutów do węzłów chłonnych – 33%[8]. W zakresie oceny stopnia zróżnicowania w 12–39% przypadków notuje się rozbieżności pomiędzy wynikiem z wyskrobin z jamy macicy a wynikiem ostatecznym[9–11].



Ryc. 6. Iloraz szans dla poszczególnych punktów odcięcia zmiennej MPV
Fig. 6. Odds ratio for different cut-off points for the MPV variable



Ryc. 7. Iloraz szans dla poszczególnych punktów odcięcia zmiennej wiek
Fig. 7. Odds ratio for different cut-off points for the age variable

specificity is 74%[12]. However, the use of MRI increases costs and delays the time of starting treatment due to diverse availability of this procedure.

PLT and MPV assays are cheap, repeatable and widely available. Their utility for preoperative assessment has been studied for many types of cancer. In the case of gastric cancer it has been demonstrated that a lower preoperative MPV level is associated with a lower stage of the disease and a better survival rate[13]. Similarly, in studies on postoperative survival in esophageal cancer it was proven that PLT over 212,000 and MPV over 10.6 fL are negative prognostic factors[14].

Our study is unique in terms of the number of subjects in the study group and the comprehensiveness of the study: all widely available data and known endometrial cancer risk factors have been studied for the impact on cancer stage and grade. Giannella et al. found that in

Przedoperacyjna metoda prognozowania konieczności limfadenektomii mogłaby zmniejszyć ryzyko powikłań pooperacyjnych. Tsikouras i wsp. zaproponowali model, który przedoperacyjnie na podstawie Ca 125 poniżej 35 IU/ml, głębokości naciekania miometrium mniejszego niż 50% w rezonansie magnetycznym (*magnetic resonance imaging*, MRI) i stopnia G1 lub G2 w wyskrobinach z jamy macicy klasyfikuje pacjentkę do grupy niskiego ryzyka limfadenektomii z czułością 96% i specyficznością 74%[12]. Jednak MRI zwiększa koszty i wydłuża czas podjęcia terapii ze względu na zróżnicowaną dostępność.

Tanie, powtarzalne i szeroko dostępne jest oznaczenie PLT i MPV, których znaczenie w ocenie przedoperacyjnej zbadano już dla wielu chorób nowotworowych. Dla raka żołądka wykazano, że niższe przedoperacyjne MPV jest związane z niższym stopniem zaawansowania i lepszą przeżywalnością[13]. Podobnie w badaniach nad przeżywalnością pooperacyjną w raku przełyku udowodniono, że PLT powyżej 212 tys. i MPV powyżej 10,6 fl są czynnikami złymi prognostycznie[14].

Nasze badanie jest unikatowe pod względem liczebności grupy badanej i kompleksowości – przebadano wszystkie szeroko dostępne dane i znane czynniki ryzyka wystąpienia raka endometrium pod kątem wpływu na stopień zaawansowania i zróżnicowania. Giannella i wsp. stwierdzili, że w raku endometrium PLT powyżej 300 tys. zwiększa ryzyko wystąpienia stopnia zróżnicowania G3. W niniejszej analizie nie wykazano istotnego statystycznie związku PLT ze stopniem zróżnicowania raka endometrium, natomiast udowodniono związek MPV z ryzykiem wystąpienia raka w stopniu G2. Rozbieżność ta może wynikać z faktu, że Giannella i wsp. badali grupę ponad dwukrotnie mniejszą, ponadto nie badali MPV, która oddaje stan funkcjonalny trombocytów istotny dla onkogenezy[15]. Podobnie Ayhan i wsp. wykazali dwukrotnie wyższe ryzyko wystąpienia raka G3 i naciekania szyjki macicy dla PLT powyżej 325 tys., ale ich grupa badana była również niemal dwukrotnie mniejsza i nie badali oni MPV[16]. Natomiast już Kaloglu i wsp. na podstawie badania 190 pacjentek stwierdzili, że nie ma korelacji pomiędzy przedoperacyjnym poziomem płytek krwi a stopniem zaawansowania i zróżnicowania raka endometrium[17]. Badanie MPV, a nie PLT, jest tym bardziej zasadne, że jego wzrost jest obserwowany jednocześnie z większą ekspresją protoonkogenu c-kit w raku trzonu macicy w porównaniu ze zdrowym endometrium[18]. Zauważono, że wskaźniki MPV i PDW (*platelet distribution width* – wskaźnik anizocytozy płytek krwi) są statystycznie wyższe u pacjentek z rakiem trzonu macicy w porównaniu z pacjentkami z przerostem endometrium oraz zdrowymi[19].

Niewiele jest publikacji na temat wpływu wieku na parametry prognostyczne w raku endometrium. Farley i wsp. dowiedli, że przeżywalność pacjentek z rakiem trzonu macicy znacząco spada po 50. roku życia. Sugerowali, że ten efekt mogą wywoływać zmiany molekularne lub inne, nienowotworowe przyczyny[20]. Ogane i wsp. zwrócili uwagę,

endometrial cancer PLT over 300,000 increases the risk of G3 disease. In this analysis no statistically significant relationship between PLT and endometrial cancer grade has been demonstrated; however, the relationship between MPV and G2 cancer risk has been proven. This discrepancy may be due to the fact that Giannella et al. studied a more than twice smaller group and they did not investigate MPV, which reflects the functional status of platelets that is important for oncogenesis[15]. Also, Ayhan et al. demonstrated a twice as high risk of G3 cancer and cervical invasion for PLT of over 325,000; however, their study group was nearly twice smaller too and they did not study MPV[16]. Based on a study of 190 patients Kaloglu et al. concluded that there is no correlation between preoperative blood platelet level and endometrial cancer stage and grade[17]. The use of MPV assay, not that of PLT, is all the more justified due to the fact that MPV increase is observed concurrently with a higher proto-oncogene c-kit expression in endometrial cancer compared to a healthy endometrium[18]. It has been observed that MPV and platelet distribution width (PDW) are statistically higher in patients with endometrial cancer in comparison with patients with endometrial hyperplasia and healthy women[19].

There are few publications on the influence of age on prognosis in endometrial cancer. Farley et al. demonstrated that endometrial cancer patient survival decreases substantially after 50 years of age. They suggested that this may be due to molecular changes or other, non-cancerous causes[20]. Ogane et al. noted that patients aged over 70 may have negative prognostic factors such as ER (–) and p53 (+)[21]. The results of our study allow us to suspect another cause of poorer survival: lower cancer differentiation grade at older age.

The discussion on predicting the stage and grade of endometrial cancer is still open. A precise and easily available method of preoperative assessment makes it possible to reduce the number of complications, while, at the same time, ensuring that radical treatment is provided to those patients who need it.

CONCLUSIONS

Complete blood count, age and comorbidities do not have a significant impact on the stage of endometrial cancer. However, we demonstrated the influence of risk factors on cancer grade. Age over 62 years and MPV of more than 8.9 fL increase the risk of G2 cancer. MPV of over 9.8 fL increases the risk of G2 cancer nearly twice.

In summary, complete blood count is not useful for preoperative staging of endometrial cancer. However, cancer grade correlates with age and mean platelet volume. This may be associated with malignant transformation of less differentiated types of cancer via activated platelets. The results of the study warrant the use of MPV for preoperative predictive endometrial cancer grading.

DOI: 10.15557/CGO.2018.0026 CURR GYNECOL ONCOL 2018, 16 (4), p. 224–233

że u pacjentek powyżej 70. roku życia można zaobserwować czynniki złe prognostycznie, takie jak ER (–) i p53 (+)[21]. Wyniki naszego badania pozwalają przypuszczać kolejną przyczynę gorszej przeżywalności – niższy stopień zróżnicowania raka w starszym wieku.

Dyskusja nad prognozowaniem stopnia zaawansowania i zróżnicowania raka endometrium pozostaje otwarta. Precyzyjna i łatwo dostępna ocena przedoperacyjna oznacza zminimalizowanie liczby powikłań, a jednocześnie jak najbardziej radykalne leczenie dla pacjentek, które tego wymagają.

WNIOSKI

Parametry krwi obwodowej, wiek i choroby towarzyszące nie mają istotnego wpływu na stopień zaawansowania klinicznego raka endometrium. Natomiast udowodniono wpływ czynników ryzyka na stopień zróżnicowania raka trzonu macicy. Wiek powyżej 62 lat oraz MPV powyżej 8,9 fl zwiększają ryzyko wystąpienia raka o stopniu zróżnicowania G2. MPV powyżej 9,8 fl zwiększa ryzyko wystąpienia raka w stopniu G2 niemal dwukrotnie.

Podsumowując, wyniki morfologii krwi obwodowej nie są użyteczne w przedoperacyjnej ocenie stopnia zaawansowania raka endometrium. Natomiast stopień zróżnicowania histologicznego koreluje z wiekiem i średnią objętością płytki krwi. Może to mieć związek z nabywaniem cech złośliwości za pośrednictwem zaktywowanych trombocytów przez mniej zróżnicowane typy raka. Wyniki badania umożliwiają wykorzystanie MPV w przedoperacyjnym prognozowaniu stopnia zróżnicowania raka endometrium.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

1. Banas T, Juszczyk Z, Pitynski K et al.: Incidence and mortality rates in breast, corpus uteri, and ovarian cancers in Poland (1980–2013): an analysis of population-based data in relation to socioeconomic changes. Onco Targets Ther 2016; 9: 5521–5530.
2. Denschlag D, Ulrich U, Emons G: The diagnosis and treatment of endometrial cancer: progress and controversies. Dtsch Arztebl Int 2010; 108: 571–577.
3. Menter DG, Tucker SC, Kopetz S et al.: Platelets and cancer: a casual or causal relationship: revisited. Cancer Metastasis Rev 2014; 33: 231–269.
4. Achouri A, Huchon C, Bats AS et al.: Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. Eur J Surg Oncol 2013; 39: 81–86.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organizations that could adversely affect the content of or claim to have rights to this publication.

5. Ware RA, van Nagell JR: Radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy: indications, technique, and complications. Obstet Gynecol Int 2010; 2010. pii: 587610. DOI: 10.1155/2010/587610.
6. Horvath S, George E, Herzog TJ: Unintended consequences: surgical complications in gynecologic cancer. Womens Health (Lond) 2013; 9: 595–604.
7. Body N, Lavoué V, De Kerdaniel O et al.: Are preoperative histology and MRI useful for classification of endometrial cancer risk? BMC Cancer 2016; 16: 498.
8. Sawicki W, Spiewankiewicz B, Stelmachów J et al.: The value of ultrasonography in preoperative assessment of selected prognostic factors in endometrial cancer. Eur J Gynaecol Oncol 2003; 24: 293–298.
9. Karateke A, Tug N, Cam C et al.: Discrepancy of pre- and postoperative grades of patients with endometrial carcinoma. Eur J Gynaecol Oncol 2011; 32: 283–285.
10. Kisielewski F, Gajewska ME, Marczewska MJ et al.: Comparison of endometrial biopsy and postoperative hysterectomy specimen findings in patients with atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. Ginekol Pol 2016; 87: 488–492.
11. Göksedef BP, Akbayır O, Corbacıoğlu A et al.: Comparison of preoperative endometrial biopsy grade and final pathologic diagnosis in patients with endometrioid endometrial cancer. J Turk Ger Gynecol Assoc 2012; 13: 106–110.
12. Tsikouras P, Koukouli Z, Bothou A et al.: Preoperative assessment in endometrial cancer. Is triage for lymphadenectomy possible? J BUON 2017; 22: 34–43.
13. Shen XM, Xia YY, Lian L et al.: Mean platelet volume provides beneficial diagnostic and prognostic information for patients with resectable gastric cancer. Oncol Lett 2016; 12: 2501–2506.
14. Zhang F, Chen Z, Wang P et al.: Combination of platelet count and mean platelet volume (COP-MPV) predicts postoperative prognosis in both resectable early and advanced stage esophageal squamous cell cancer patients. Tumour Biol 2016; 37: 9323–9331.
15. Giannella L, Menozzi G, Di Monte I et al.: [Preoperative platelet count as index of the grading in endometrial carcinoma]. Minerva Ginecol 2008; 60: 273–279.
16. Ayhan A, Bozdag G, Taskiran C et al.: The value of preoperative platelet count in the prediction of cervical involvement and poor prognostic variables in patients with endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 2006; 103: 902–905.
17. Kaloglu S, Guraslan H, Tekirdag AI et al.: Relation of preoperative thrombocytosis between tumor stage and grade in patients with endometrial cancer. Eurasian J Med 2014; 46: 164–168.
18. Sehitoglu I, Bedir R, Ural UM et al.: Relationships between c-kit expression and mean platelet volume in benign, preneoplastic and neoplastic endometrium. Asian Pac J Cancer Prev 2015; 16: 1495–1499.
19. Karateke A, Kaplanoglu M, Baloglu A: Relations of platelet indices with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. Asian Pac J Cancer Prev 2015; 16: 4905–4908.
20. Farley JH, Nycum LR, Birrer MJ et al.: Age-specific survival of women with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. Gynecol Oncol 2000; 79: 86–89.
21. Ogane N, Hori SI, Yano M et al.: Preponderance of endometrial carcinoma in elderly patients. Mol Clin Oncol 2018; 9: 269–273.

© Curr Gynecol Oncol 2018, 16 (4), p. 234–244
DOI: 10.15557/CGO.2018.0027

Barbara Kozakiewicz[1,2], Małgorzata Chądzyńska[3],
Marta Reczek[2], Zbigniew Jodkiewicz[1], Ewelina Goławska[2]

Received: 22.05.2018
Accepted: 14.11.2018
Published: 31.12.2018

Palenie tytoniu i wirus HPV – cisi zabójcy

Tobacco smoking and HPV – silent killers

[1] Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska
[2] Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska
[3] Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska
Adres do korespondencji: Barbara Kozakiewicz, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, ul. Wawelska 15, 02-034 Warszawa, e-mail: barbara.kozakiewicz@coi.pl

[1] Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw, Poland
[2] Faculty of Health Sciences, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland
[3] Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland
Correspondence: Barbara Kozakiewicz, Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Wawelska 15, 02-034 Warsaw, Poland, e-mail: barbara.kozakiewicz@coi.pl

Streszczenie

Wstęp: Rak szyjki macicy to jeden z nielicznych nowotworów, w których przypadku opracowano skuteczną wczesną diagnostykę. W całej Polsce funkcjonuje bezpłatny program wczesnego wykrywania raka szyjki macicy w grupach najbardziej narażonych na zachorowanie. Jednak niska zgłaszalność kobiet oraz ich niewystarczająca wiedza o przyczynach choroby sprawiają, że na raka szyjki macicy codziennie umiera w Polsce pięć kobiet. **Materiał i metoda:** Dokonano analizy wiedzy 570 kobiet na temat modyfikowalnych czynników ryzyka raka szyjki macicy. Dane pozyskiwano w okresie dziewięciu lat – od 2009 do 2017 roku – poprzez bezpośredni kontakt (100 badanych w poradniach i 70 chorych leczonych z powodu raka szyjki macicy w Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie) oraz drogą internetową (400 respondentek). **Wyniki:** W 2009 roku największą wiedzę (98% badanych) o wpływie infekcji HPV na zachorowanie na raka szyjki macicy miały pacjentki leczone z powodu tego nowotworu, ale także 85% zdrowych kobiet było świadomych wpływu HPV na rozwój schorzenia. W latach 2012 i 2017 zdecydowanie mniej respondentek (30% i 46%) znało chorobotwórczą rolę HPV. Wiedza o wpływie palenia na zachorowanie w całej badanej grupie była niewielka – na przestrzeni 9 lat, od 2009 do 2017 roku, miało ją odpowiednio 33%, 35%, 5% i 14% badanych. Siłę wpływu koegzystencji infekcji HPV i palenia tytoniu potrafiły ocenić głównie kobiety leczone (87%). Jedynie 7–8% respondentek uznało ten związek za najistotniejszy w patogenezie raka szyjki macicy. Badanie wykazało również, jak niewielki jest udział pielęgniarek i położnych w przekazywaniu kobietom wiedzy o modyfikowalnych czynnikach ryzyka. **Wnioski:** 1) Wykazano, że niezbędna jest lepsza edukacja dotycząca wpływu modyfikowalnych czynników ryzyka, do których należy palenie tytoniu, na rozwój raka szyjki macicy. 2) Jak się wydaje, decydenci z zakresu ochrony zdrowia powinni zweryfikować, czy środki przeznaczane na Ogólnopolski Program Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy nie powinny być przekazywane także na szczepienia przeciw HPV, który jest przyczyną wielu nowotworów, nie tylko raka szyjki macicy. Dane wskazujące na spadek zachorowań w krajach oferujących szczepienia młodemu pokoleniu powinny być silnym argumentem za wprowadzeniem szczepień również w Polsce.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, zakażenie HPV, modyfikowalne czynniki ryzyka

Abstract

Introduction: Cervical cancer is one of few cancers for which effective early diagnostic workup has been developed. A free program for early detection of cervical cancer has been introduced for the group of the most vulnerable women in the whole Poland. Despite these measures, five women die of cervical cancer each day in Poland due to a low screening rate and inadequate knowledge among women about the causes of this cancer. **Material and method:** The knowledge about modifiable risk factors of cervical cancer was analyzed in 570 women. Data were collected over a period of nine years, from 2009 to 2017, by means of direct contact with 100 subjects at outpatient clinics and 70 patients treated for cervical cancer at Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, and from 400 Internet responders. **Results:** In 2009, the greatest knowledge about the impact of HPV infection on the incidence of cervical cancer was noted in women treated for cervical cancer (98% of the respondents) and in 85% of healthy women. In 2012 and 2017, a substantially lower number of the respondents (30% and 46%, respectively) knew about the influence of HPV on cancer incidence. Knowledge about the influence of smoking on the risk of the disease was low in the entire studied group: throughout the 9-year period from 2009

© Medical Communications Sp. z o.o. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (CC BY-NC-ND). Reproduction is permitted for personal, educational, non-commercial use, provided that the original article is in whole, unmodified, and properly cited.

to 2017, it was declared by 33%, 35%, 5% and 14% of the respondents, respectively. The magnitude of the influence of HPV infection coexisting with tobacco smoking could be assessed mainly by women undergoing treatment (87%). Only 7–8% of the subjects recognized this relationship as the most significant in the pathogenesis of cervical cancer. The study also demonstrated how low the contribution of nurses and midwives is in providing women with knowledge about modifiable risk factors of cervical cancer. **Conclusions:** 1) The study showed that it is necessary to undertake better educational activities in the field of modifiable risk factors for cervical cancer, which include smoking tobacco. 2) It seems that policy makers in the field of health care should verify whether the funds absorbed by the National Program of Early Cervical Cancer Detection should also be transferred for HPV vaccination of the young generation as this virus is the cause of many cancers, not only cervical cancer. Data on the decline of cervical cancer incidence in countries that vaccinate young people should be a strong argument for the introduction of vaccinations in Poland.

Keywords: cervical cancer, HPV infection, modifiable risk factors

WSTĘP

Najczęściej rozpoznawane płaskonabłonkowe i gruczołowe raki szyjki macicy nie są chorobami ani dziedzicznymi, ani uwarunkowanymi genetycznie. Laureat Nagrody Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii z 2008 roku – prof. Harald zur Hausen jednoznacznie wykazał, że jednym z najważniejszych czynników odpowiedzialnych za zachorowanie na raka szyjki macicy jest zakażenie HPV (*human papilloma virus*). Badacz wykazał, iż DNA HPV wbudowuje się w DNA komórek nabłonka osoby zarażonej w okolicy wtargnięcia (najczęściej są to okolice genitalne), gdzie w stanie uśpionym może pozostawać nawet przez wiele lat. Jednak wirus może się uaktywnić, pobudzając komórki do mnożenia się, i tym samym zapoczątkować wieloetapowy proces rozwoju raka. Za pobudzanie komórek zakażonych wirusem HPV w największym stopniu odpowiedzialne są składniki dymu tytoniowego[1].

Dzięki programowi wczesnego wykrywania rak szyjki macicy jest w Polsce jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów występujących u kobiet. Niemniej Program Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy, wprowadzony na terenie całego kraju w 2006 roku, tylko w nieznacznym stopniu osiągnął zamierzony cel. Zgłaszalność kobiet, w 2007 roku wynosząca zaledwie 7,38%, wzrosła w roku 2017 do 26,09%. Uzyskano zwiększoną, lecz nadal mało satysfakcjonującą liczbę wcześnie rozpoznanych inwazyjnych raków szyjki; częściej – w stosunku do danych z podobnych badań prowadzonych w innych krajach – diagnozowane są także stany przednowotworowe[2,3]. Według Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer, IARC) dobrze zorganizowany skrining populacyjny pozwala obniżyć zachorowalność na raka szyjki macicy o 80%[1]. Program przesiewowy wprowadzony w Wielkiej Brytanii w 1988 roku doprowadził do spadku zachorowalności z 16/100 tys. do 11/100 tys. kobiet w 2012 roku. Niestety w naszym kraju obserwuje się niską zgłaszalność na badania skriningowe, zarówno w zakresie raka piersi (44%), jak i szyjki macicy. W Polsce na badania przesiewowe zgłasza się regularnie do 32% kobiet, we Francji – 56,6%, w Islandii i Norwegii – po 70%, a w Finlandii – ponad 70%[4].

INTRODUCTION

The most common squamous cell carcinomas and adenocarcinomas of the cervix are neither hereditary nor genetically determined. Nobel Prize laureate in medicine and physiology from 2008 Professor Harald zur Hausen clearly demonstrated that one of the most important factors responsible for cervical cancer is HPV (human papilloma virus) infection. He showed that DNA of HPV builds into epithelial cell DNA of an infected individual at the site of intrusion (usually the genital area), where the virus may remain dormant even for many years. However, it may become active and stimulate cells to multiply, thereby initiating a multi-step process of cancer development. Tobacco smoke components are the most responsible for stimulating cells infected with HPV[1].

Thanks to the cervical cancer early detection program, cervical cancer has become one of the most frequently diagnosed female cancers in Poland. However, the National Program of Early Cervical Cancer Detection, implemented in the entire country in 2006, has only slightly achieved its intended goal. The screening rate in 2007, at the level of only 7.38%, increased to 26.09% in 2017. The number of early diagnosed instances of invasive cervical cancer increased but was still not satisfactory; precancerous conditions are also diagnosed more frequently compared with the reports from similar studies conducted in other countries[2,3]. According to the International Agency for Research on Cancer (IARC), well-organized population screening enables an 80% reduction in the incidence of cervical cancer[1]. The screening program introduced in the United Kingdom in 1988 resulted in the incidence decline from 16/100 thousand to 11/100 thousand women in 2012. Unfortunately, low screening rates are observed in Poland as for both breast cancer (44%) and cervical cancer. In our country, 32% of women report for screening examinations regularly. For comparison, the proportion in France is 56.6%, in Iceland and Norway 70% each, and in Finland over 70%[4].

In countries where HPV vaccination has been introduced, a further decline in the incidence of cervical cancer and an increase in early diagnosis of precancerous conditions

W krajach, gdzie wprowadzono szczepienia przeciwko wirusowi HPV, stwierdzono w rezultacie dalszy spadek zachorowań i wzrost liczby wczesnych rozpoznań stanów przednowotworowych. W 2017 roku Benard i wsp. ocenili częstość występowania CIN (*cervical intraepithelial neoplasia* – śródnabłonkowa neoplazja) w populacji kobiet w wieku 15–29 lat w okresie 2007–2017. Autorzy stwierdzili 13 520 przypadków CIN I, 4296 CIN II i 2823 CIN III. W 2008 i 2014 roku zaszczepiono dziewczęta, głównie w wieku 13–17 lat, przeciw HPV. W ocenie cytologicznej dokonanej w 2014 roku autorzy stwierdzili spadek liczby przypadków CIN I u szczepionych osób o 9%, CIN II – o 10,5%, a CIN III – o 41,3%. Ponadto w grupie kobiet w wieku 20–24 lat odnotowali istotny spadek częstotliwości CIN II – o 6,3%[5–7].

W Australii szczepienia obniżyły liczbę stwierdzanych stanów przedrakowych szyjki macicy o 90%, a w Danii – o 73%[4]. Wysoki koszt szczepień sprawia, że w Polsce zaszczepionych jest do 10% kobiet. Nieco więcej kobiet (17,6%) zaszczepiono we Francji[4,8].

Rozpoczęcie ogólnopolskiego programu wczesnego wykrywania związane było z organizacją akcji szkoleniowych i pogadanek wyjaśniających kobietom cel i potrzebę uczestnictwa w badaniu. Informowano wówczas także o możliwości eliminowania wybranych czynników ryzyka zachorowania na raka, na które wpływ mają same kobiety. Spośród modyfikowalnych czynników ryzyka najczęstsza jest koegzystencja zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego HPV i palenia tytoniu. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia na całym świecie zakażonych HPV jest 10–20% osób w wieku 15–49 lat, a niemal 40% tej grupy stanowią kobiety poniżej 25. roku życia[3].

HPV to grupa ponad 200 wirusów, spośród których część powoduje wzrost zmian o typie brodawczaków, inne natomiast są wirusami o wysokim potencjale onkogennym. Do onkowirusów HPV zalicza się przede wszystkim typy 16. i 18., a także 31., 33., 35., 39., 45., 51., 52., 56., 58., 59. i 67., aczkolwiek typy 31., 33., 35., 39., 45., 51., 52., 56. wyizolowano też ze zmian łagodnych o typie kłykcin. Zakażenie wirusami onkogennymi, a szczególnie typami 16. i 18., może prowadzić do niekontrolowanych podziałów komórkowych nabłonka szyjki macicy i powstania raka. Wirusy mogą infekować nabłonek dróg rodnych, ale również odbytu, jamy ustnej, dróg moczowych, krtani, serca czy płuc. Wirusy często przenoszone są na partnerów, przede wszystkim za sprawą kontaktów seksualnych. Zakażenie nieonkogennymi typami HPV (niskiego ryzyka), czyli typami 6., 11., 13., 30., 32., 34., 40., 42., 43., 44., 53., 54., 55., 57., 61., 62., 64., 66., 68., 69., jest przyczyną powstawania brodawczaków na żeńskich i męskich narządach płciowych. Po tygodniach lub miesiącach od zakażenia w okolicy warg sromowych i szyjki macicy albo na mosznie, prąciu i odbycie pojawiają się brodawki o średnicy od kilku milimetrów do kilkunastu centymetrów.

Obecność infekcji wirusowej jest możliwa do wykrycia dzięki wymazom cytologicznym ocenianym według

have been noted. In 2017, Benard et al. evaluated the incidence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in the population of women aged 15–29 years in 2007–2017. The authors reported 13,520 cases of CIN I, 4,296 cases of CIN II and 2,823 cases of CIN III. In 2008 and 2014, girls, mainly at the age of 13–17, were vaccinated against HPV. In a cytological evaluation performed in 2014, the authors noted a decrease in CIN I, CIN II and CIN III diagnoses in vaccinated individuals by 9%, 10.5% and 41.3%, respectively. Moreover, a significant decline in the frequency of CIN II (by 6.3%) was observed in women at the age of 20–24 years[5–7].

In Australia, vaccination lowered the number of diagnosed precancerous conditions of the cervix by 90%, and in Denmark by 73%[4]. A high cost of vaccination results in a vaccination rate of only up to 10% in Poland. Slightly more women (17.6%) are vaccinated in France[4,8].

An initiation of a Polish national program for early cancer detection was associated with organization of training sessions and talks explaining to women the purpose and need of screening. Women were then also informed about possibilities to eliminate selected cancer risk factors that could be modified by women themselves. The most common of these modifiable risk factors is the coexistence of HPV infection and smoking tobacco. According to the World Health Organization, the worldwide prevalence of HPV infection in people aged 15–49 years is 10–20%, and women under 25 years of age account for nearly 40% of this group[3].

HPV is a group of over 200 viruses, of which some induce papilloma-like lesions, while others have a high oncogenic potential. Oncoviruses include mainly HPV types 16 and 18 as well as types 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 and 67, whereas types 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 and 56 have been isolated also from benign condyloma-like lesions. Infection with oncogenic viruses, mainly types 16 and 18, may lead to uncontrolled cell divisions within the cervical epithelium and cancer development. Viruses may infect the genital epithelium, but also the anus, oral cavity, urinary tract, larynx, heart or lungs. Viruses are often transmitted to partners, mainly via sexual contacts. An infection with non-oncogenic types of HPV (low-risk types), i.e. types 6, 11, 13, 30, 32, 34, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 55, 57, 61, 62, 64, 66, 68 and 69, causes genital papillomas in both females and males. Weeks or months after infection, warts measuring several millimeters to a dozen or so centimeters develop in the area of the vulva and cervix or in the scrotum, penis and anus.

A viral infection can be detected thanks to cytological smears, which are assessed in accordance with the PAP system (Papanicolaou) modified by Bethesda (TBS). A microscopic feature detected in smears is the presence of koilocytes (from Greek *koilos* meaning "sunken" or "concave"). These are squamous epithelial cells of a typical appearance with the nucleus enlarged and displaced to the periphery due to HPV replication inside the cell.

DOI: 10.15557/CGO.2018.0027 CURR GYNECOL ONCOL 2018, 16 (4), p. 234–244

systemu PAP (Papanicolaou) w modyfikacji Bethesda (TBS). Cechą mikroskopową stwierdzaną w rozmazach są koilocyty (gr. *koilos* – 'wydrążony', 'wklęsły') – komórki nabłonka płaskiego o charakterystycznym wyglądzie, których jądro jest powiększone i zsunięte na obwód wskutek namnażania się w jego wnętrzu wirusa HPV. Po wniknięciu do organizmu człowieka wirus może pozostawać uśpiony nawet przez kilka lat, jednak u 20% zakażonych uaktywnia się i inicjuje proces kancerogenezy. Udowodnionym czynnikiem aktywującym wirus HPV jest dym tytoniowy, zawierający 40 udokumentowanych aktywnych związków kancerogennych. Dlatego kobiety palące papierowy są około 2,5 razy bardziej narażone na raka szyjki macicy niż osoby niepalące. Metabolity nikotyny pełnią funkcję kokarcynogenów i są wykrywane w śluzie szyjkowym u palaczek. Produkty dymu tytoniowego blokują układ odpornościowy, który staje się mniej skuteczny w zwalczaniu zakażeń HPV[1,9,10].

CEL PRACY

Celem pracy była ocena wiedzy kobiet na temat wpływu palenia tytoniu oraz infekcji HPV – najistotniejszych czynników ryzyka raka szyjki macicy – na rozwój choroby. Badanie prowadzono na przestrzeni 9 lat funkcjonowania Programu Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy.

MATERIAŁ I METODA

Badaniem objęto grupę 570 kobiet w wieku 18–70 lat: 500 zdrowych i 70 leczonych z powodu raka szyjki macicy w Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Wszystkie badane wypełniły kwestionariusz autorskiej ankiety, udzielając odpowiedzi na pytania związane ze znajomością czynników ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy. Bezpośrednio uzyskano dane od 100 kobiet zgłaszających się do warszawskich przychodni ginekologicznych na badanie profilaktyczne i od 70 kobiet leczonych z powodu raka szyjki macicy w Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Pozostałe 400 respondentek wypełniło kwestionariusz drogą internetową. Dane pozyskiwano w okresie 2009–2017. Charakterystykę badanej grupy zaprezentowano w tab. 1.

WYNIKI

W 2009 roku zaproszenie na badanie cytologiczne otrzymało 38% zdrowych i 30% chorych kobiet z badanej grupy. Z zaproszenia skorzystało wówczas 53% osób zdrowych i 20% chorych. Liczba wysłanych zaproszeń była zróżnicowana w zależności od miejsca zamieszkania respondentek, a odsetek korzystających z zaproszenia – niewielki (tab. 2). Stwierdzono tendencję do częstszego wykonywania badań w większych miastach. Powodami niskiej zgłaszalności

After penetration into the human body, the virus may remain latent even for several years, but it will become active and trigger a carcinogenic process in 20% of infected individuals. A recognized factor activating HPV is tobacco smoke that contains 40 documented active carcinogenic substances. That is why the risk of cervical cancer in women who smoke is approximately 2.5 times greater than in non-smoking ones. Nicotine metabolites function as co-carcinogens and are detected in the cervical mucus in smoking women. Tobacco smoke products block the immune system, which becomes less efficient in fighting HPV infections[1,9,10].

AIM OF THE STUDY

The aim of the study was to evaluate the knowledge of women about the influence of smoking tobacco and HPV infection, i.e. two most significant risk factors for cervical cancer, on the development of the disease. The study was conducted over the 9-year period when the National Program of Early Cervical Cancer Detection was functioning.

MATERIAL AND METHOD

The study involved 570 women aged 18–70 years: 500 healthy women and 70 women treated for cervical cancer at Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw, Poland. All the participants completed a self-constructed questionnaire and responded to questions associated with the knowledge of risk factors for cervical cancer. Direct data were obtained from 100 patients reporting to gynecologic clinics in Warsaw for a prophylactic check-up and from 70 women treated for cervical cancer at Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw. The remaining 400 participants were Internet responders. The data were obtained in 2009–2017. The characteristics of the patients are presented in Tab. 1.

RESULTS

In 2009, an invitation to cervical smear was sent to 38% of the healthy participants and to 30% of the cancer patients. At that time, 53% of the healthy women and 20% of the cancer patients reported for screening. The number of sent invitations varied depending on the place of residence of the women, and the proportion of those who responded to the invitation was low (Tab. 2). A tendency was observed to more frequent examinations in large cities. The causes for this low screening rate were the lack of time (61% of the healthy women) and fear of the examination (88% of the women with cervical cancer). Later, the proportion of the women who had received an invitation for screening was still low: 31% in 2012 and 30% in 2017.

Knowledge on cervical cancer was derived from various sources. In 2009–2012, the healthy women usually

były brak czasu (u 61% zdrowych kobiet) oraz lęk przed wynikiem badania (u 88% pacjentek z rakiem szyjki macicy). W latach późniejszych odsetek otrzymywanych zaproszeń nadal był niski: 31% w roku 2012 i 30% w 2017. Wiedzę na temat raka szyjki macicy badane pozyskiwały z różnych źródeł. W latach 2009–2012 kobiety zdrowe najczęściej czerpały informacje z mediów tradycyjnych oraz internetu, natomiast kobiety chorujące na raka – także od lekarza, znajomych i rodziny. Z czasem dominującym

derived information from traditional media and the Internet, while cancer patients gained knowledge from doctors, friends and family. Over time, the Internet became the predominant source of information, while the relevance of other media decreased. The minimal role of nurses and midwives in conveying knowledge on the prevention of cervical cancer, which is a common disease, is highly alarming. Complete data are displayed in Tab. 3.

Charakterystyka grupy *Group characteristics*	**Grupa A** *Group A* **Chore na raka, 2009 rok** *Cancer patients, 2009* ***n* = 70**		**Grupa B** *Group B* **Zdrowe, lata 2009–2012** *Healthy women, 2009–2012* ***n* = 300**		**Grupa C** *Group C* **Zdrowe, 2017 rok** *Healthy women, 2017* ***n* = 200**	
	n	**%**	***n***	**%**	***n***	**%**
Wykształcenie *Education*						
Wyższe *Higher*	20	28	108	36	96	48
Średnie *Secondary*	48	70	143	48	78	39
Zawodowe *Vocational*	2	3	49	16	26	13
Wiek *Age*						
18–40	49	70	172	57	69	34
41–70	21	30	128	43	131	66
Porody *Childbirths*	*n*		*n*		*n*	
1	40		91		63	
2	11		105		79	
>3	11		46		26	
0	8		58		32	

Tab. 1. Ogólna charakterystyka badanych kobiet
Tab. 1. General characteristics of the respondents

Miejscowości, do których docierały zaproszenia *Place of residence where invitations were sent*	**Odsetek kobiet, które otrzymały zaproszenie** *Proportion of women who received invitations*	**Odsetek kobiet, które skorzystały z otrzymanego zaproszenia** *Proportion of women who responded to the invitation*
Wieś *Rural areas*	22%	17%
Miasto do 100 tys. mieszkańców *City up to 100 thousand inhabitants*	24%	16%
Miasto do 500 tys. mieszkańców *City up to 500 thousand inhabitants*	21%	24%
Miasto powyżej 500 tys. mieszkańców *City over 500 thousand inhabitants*	33%	43%

Tab. 2. Częstość otrzymywania zaproszeń i wykonywania badań skriningowych wśród badanych w 2009 roku
Tab. 2. Frequency of receiving invitations for screening among the respondents in 2009

DOI: 10.15557/CGO.2018.0027 CURR GYNECOL ONCOL 2018, 16 (4), p. 234–244

źródłem informacji stał się internet, zmniejszało się zaś znaczenie innych mediów. Duży niepokój budzi minimalna rola pielęgniarek i położnych w przekazywaniu wiedzy na temat profilaktyki raka szyjki, który jest chorobą często występującą. Pełne dane przedstawiono w tab. 3.

Spośród wielu czynników ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy zapytano kobiety o te, którym przypisuje się najsilniejszy wpływ na powstanie nowotworu. W odczuciu badanych to infekcja HPV była czynnikiem najbardziej sprzyjającym zachorowaniu. Aż 98% kobiet leczonych z powodu raka szyjki macicy i około 50% zdrowych respondentek znało wpływ zakażenia na rozwój choroby. Co trzecia badana w 2009 roku osoba chora na raka (33%) uznała, że palenie tytoniu jest czynnikiem związanym z zachorowaniem, osoby zdrowe wskazywały palenie znacznie rzadziej (około 15%). Dziewięć procent uczestniczek chorych na raka zaliczyło do czynników ryzyka wczesne rozpoczęcie współżycia. Z czasem wiedza o tym czynniku nieco wzrosła – do 15% wśród badanych w 2017 roku osób zdrowych.

Kobiety leczone z powodu nowotworu nie uznały za istotne żadnych czynników ryzyka poza HPV i paleniem papierosów, natomiast około 20% osób zdrowych wskazało dodatkowo dużą liczbę partnerów seksualnych. Inne uznane czynniki wpływające na zachorowanie były wymieniane niezwykle rzadko. Pełne dane zawiera tab. 4.

W 2009 roku kobiety mające największą wiedzę o wpływie palenia oraz infekcji HPV na zachorowanie na raka szyjki macicy zapytano, jak silny jest to wpływ. Siłę związku respondentki oceniały w skali od 0 – brak wpływu do 5 pkt – bardzo duży wpływ. Wyniki zostały zaprezentowane w tab. 5.

Przedstawione dane wskazują na brak wiedzy o wpływie palenia na rozwój raka szyjki macicy, przy nieco większej świadomości osób chorych (mediana w tej grupie

Of numerous factors for cervical cancer, the women were asked about those believed to have the greatest influence of the development of the disease. In the opinion of the surveyed women, HPV infection was the factor that was most conductive to cancer. As many as 98% of the patients treated for cervical cancer and approximately 50% of the healthy respondents were familiar with the influence of infection on cancer. In 2009, every third participant with cervical cancer (33%) believed smoking to be a risk factor associated with disease development, while the healthy women indicated it as a risk factor significantly less often (approximately 15%). Nine per cent of the participants with cancer included early sexual initiation as a risk factor for cancer. Over time, the knowledge about this factor increased slightly: to 15% of the healthy women in 2017.

The women treated for cancer did not indicate any other risk factors as significant apart from HPV infection and smoking, whilst approximately 20% of the healthy women additionally identified a high number of sexual partners. Other acknowledged risk factors affecting the disease were enumerated extremely rarely. See Tab. 4 for complete data.

In 2009, women with the greatest knowledge about the influence of smoking and HPV infection on cervical cancer were asked about the degree of this impact. The magnitude of this relationship was evaluated on a scale from 0, meaning no influence, to 5, denoting considerable influence. The results are presented in Tab. 5.

The presented data indicate the lack of knowledge about the influence of smoking on cervical cancer with slightly higher awareness of the cancer patients (the median in this group was 2, which means slight influence, while the median in the group of the healthy women was 1, meaning very slight influence). The magnitude of HPV

Źródła informacji *Sources of knowledge*	**Grupa A** *Group A* **Chore na raka, 2009 rok** *Cancer patients, 2009* ***n* = 70**	**Grupa B** *Group B* **Zdrowe, lata 2009–2012** *Healthy women, 2009–2012* ***n* = 300**	**Grupa C** *Group C* **Zdrowe, 2017 rok** *Healthy women, 2017* ***n* = 200**	**Różnice między grupami** *Differences between the groups*
	%	**%**	**%**	
Media (radio, telewizja, prasa) *Media (radio, TV, press)*	25	44	10	$\lambda^2 = 66{,}92$; $p < 0{,}001$
Internet *Internet*	20	25	80	$\lambda^2 = 165{,}75$; $p < 0{,}001$
Lekarz *Physician*	29	15	7	$\lambda^2 = 20{,}9$; $p < 0{,}001$
Pielęgniarka/położna *Nurse/midwife*	0	3	0	
Znajomi/rodzina *Friends/family*	26	13	3	$\lambda^2 = 29{,}66$; $p < 0{,}001$

Tab. 3. Źródła wiedzy respondentek na temat profilaktyki raka szyjki macicy
Tab. 3. Sources of knowledge about cervical cancer prevention

 DOI: 10.15557/CGO.2018.0027

wyniosła 2, co oznacza mały wpływ, a w grupie kobiet zdrowych – 1, czyli bardzo mały wpływ). Siła wpływu zakażenia HPV na zachorowanie była oceniana wysoko w obu grupach, jednak ponownie zaobserwowano większą wiedzę wśród osób chorych. Zakażenie HPV jako czynnik o najsilniejszym wpływie na zachorowanie wskazało 87% spośród 99% kobiet chorych wiedzących o związku HPV z zachorowaniem oraz 55% spośród 91% kobiet zdrowych posiadających tę wiedzę (tab. 4).

OMÓWIENIE

Na raka szyjki macicy codziennie umiera w Polsce pięć kobiet. Polska znajduje się na odległym miejscu w rankingu krajów OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) opartym na wskaźnikach 5-letnich przeżyć pacjentów onkologicznych[11]. Rak szyjki macicy jako jeden z nielicznych nowotworów rozwija się w łatwo dostępnym obszarze ciała. Ponadto realizowany jest program wczesnej diagnostyki, wykorzystujący sprawdzoną przez dziesięciolecia i skuteczną metodę, która pozwala

infection as a factor for the disease was evaluated as high in both groups. However, a greater level of knowledge was observed among the cancer patients. HPV infection as a factor of the greatest influence on disease development was indicated by 87% of 99% of the cancer patients who were familiar with the relationship of HPV with cancer and by 55% of 91% of the healthy women with this knowledge (Tab. 4).

DISCUSSION

Each day, five women die of cervical cancer in Poland. Poland is far in the ranking of countries of the OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) based on 5-year survival indices in cancer patients[11]. Cervical cancer is one of few cancers that develop in a well-accessible region of the body. Moreover, there is an implemented program for early detection that makes use of an effective method verified for decades, thanks to which the problem can be identified at a stage of a precancerous condition. Despite this, cervical cancer

Czynniki ryzyka *Risk factors*	**Grupa A** *Group A* **Chore na raka, 2009 rok** *Cancer patients, 2009*	**Grupa B** *Group B* **Zdrowe, lata 2009–2012** *Healthy women, 2009–2012*	**Grupa C** *Group C* **Zdrowe, 2017 rok** *Healthy women, 2017*	**Różnice między grupami** *Differences between the groups*
	%	**%**	**%**	
Palenie tytoniu *Smoking*	33	15	14	$\lambda^2 = 14{,}7$; $p < 0{,}001$
Infekcja HPV *HPV infection*	98	48	46	$\lambda^2 = 65{,}3$; $p < 0{,}001$
Antykoncepcja hormonalna *Hormonal contraception*	0	1	2	$\lambda^2 = 1{,}98$; $p = 0{,}37$
Wczesne współżycie *Early sexual initiation*	9	6	15	$\lambda^2 = 11{,}41$; $p = 0{,}003$
Wielu partnerów *Multiple partners*	2	17	20	$\lambda^2 = 13{,}56$; $p = 0{,}001$
Infekcja chlamydiami *Chlamydia infection*	0	22	3	$\lambda^2 = 50{,}79$; $p < 0{,}001$

Tab. 4. Wiedza badanych na temat wpływu uznanych czynników ryzyka na rozwój raka szyjki macicy
Tab. 4. Knowledge of the respondents about the influence of the identified risk factors on cervical cancer

Zmienna *Variable*	**Średnia „chore"** *Average for cancer patients*	**Średnia „zdrowe"** *Average for healthy women*	**Mediana „chore"** *Median for cancer patients*	**Mediana „zdrowe"** *Median for healthy women*	**Suma rang „chore"** *Sum of ranks for cancer patients*	**Suma rang „zdrowe"** *Sum of ranks for healthy patients*	***U*****	***Z***	***p***
Palenie tytoniu *Smoking*	2,06	1,66	2,00	1,00	6597,00	7938,00	2888,00	1,9775	0,0480
Zakażenie HPV *HPV infection*	4,79	3,85	5,00	5,00	7155,00	7380,00	2330,00	4,4681	0,0000

Tab. 5. Skala wpływu palenia tytoniu i zakażenia HPV na zachorowanie na raka szyjki macicy w ocenie 170 badanych w 2009 roku
Tab. 5. Magnitude of smoking and HPV infection in cervical cancer development in the opinion of 170 respondents in 2009

DOI: 10.15557/CGO.2018.0027 CURR GYNECOL ONCOL 2018, 16 (4), p. 234–244

wykryć problem już na etapie stanu przednowotworowego. Mimo to raka szyjki macicy rzadko rozpoznaje się we wczesnym stadium. Badanie populacji polskiej przeprowadzone w 2005 roku przez Piskorz i wsp. wykazało, że 80% kobiet zdrowych i 90% chorych na raka szyjki macicy ma świadomość istnienia programu wczesnego wykrywania[12]. W 2008 roku 90% warszawianek zadeklarowało wiedzę o możliwości skorzystania z badania profilaktycznego, lecz badanie to wykonało jedynie 38% respondentek[13]. Rekosz i wsp. oszacowali, że gdyby kobiety raz w roku zgłaszały się do ginekologa i przynajmniej co 2–3 lata wykonywały badanie cytologiczne, ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy mogłoby się zmniejszyć nawet o 80%[14].

Zaproszenia kierowane imiennie do osób objętych przesiewowymi badaniami w kierunku raka szyjki macicy z założenia odgrywają niezwykle ważną rolę – są wyrazem szacunku wobec danej kobiety i troski o jej życie. Na przestrzeni lat liczba wysyłanych zaproszeń została jednak istotnie ograniczona. W wielu naukowych analizach poświęconych niskiej zgłaszalności w ramach Programu Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy rezygnacja z dostarczania listownych, personalizowanych zaproszeń jest pomijana lub marginalizowana. Kwestia ta powraca natomiast w pracach licencjackich i magisterskich studentów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Także organizacje pacjenckie – Fundacja MY Pacjenci czy Icelandic Cancer Society (ICS) – w analizach programów profilaktycznych istniejących w naszym kraju wykazały niską zgłaszalność kobiet, wysokie koszty i ograniczenie liczby zaproszeń. Trafiają one jedynie do około 40% uczestniczek programu, spośród których na badanie zgłasza się nie więcej niż 30%[2]. W omawianym badaniu zaproszenie na badanie przesiewowe w 2009 roku otrzymało 38% zdrowych i 30% chorujących respondentek. Więcej zaproszeń dostały kobiety mieszkające na wsi, które w rezultacie liczniej brały udział w programie. Niskie odsetki uczestnictwa w badaniach profilaktycznych potwierdzają Spaczyński i wsp., zwracający uwagę, że kobiety mieszkające na wsi chętniej korzystają z zaproszeń. Niezbyt częsty udział mieszkanek miast w programie może wynikać z faktu, że korzystają one z lecznictwa prywatnego[15]. Kanadyjskie badanie z 2008 roku oceniające zgłaszalność na badania profilaktyczne w kierunku raka szyjki macicy potwierdziły spostrzeżenia polskich uczonych. W ocenie Buehler i wsp. zaproszenia częściej trafiają do mieszkanek wsi i właśnie one częściej uczestniczą w badaniach profilaktycznych. Zdaniem autorów kanadyjskich przyczyną są rzadsze migracje tej grupy mieszkańców[16].

W prezentowanym badaniu wykazano, że współcześnie głównym źródłem wiedzy na temat profilaktyki raka szyjki macicy jest internet. Niezwykle skromny okazał się na przestrzeni 9 lat udział położnych w informowaniu kobiet o możliwości uczestnictwa w programie wczesnej diagnostyki. Położne – opiekunki pacjentek w każdym wieku – nie wykorzystują swego bezpośredniego kontaktu z kobietami, aby rozmawiać o profilaktyce nowotworów.

is rarely diagnosed at an early stage. A study on a Polish cohort, conducted by Piskorz et al. in 2005, revealed that 80% of healthy women and 90% of women with cervical cancer were aware of the existence of an early cancer detection program[12]. In 2008, 90% of women residing in Warsaw, Poland, declared that they knew about the possibility to get examined, but only 38% of the respondents reported for the examination[13]. Rekosz et al. estimated that if women reported to a gynecologist once a year and had a cervical smear performed at least every 2–3 years, the risk of cervical cancer could be reduced by even 80%[14].

Invitations addressed personally to women included in the screening for cervical cancer play an extremely significant role as they are an expression of respect toward a given woman and care for her life. However, the number of invitations sent to women decreased significantly over the years. Various scientific analyses on low screening rates in the National Program of Early Cervical Cancer Detection either not include or marginalize the relevance of personalized letters with invitations for examination. Nevertheless, this problem keeps returning in Bachelor and Master theses of students from the Medical University of Warsaw. Moreover, patient organizations, such as MY Pacjenci foundation or Icelandic Cancer Society (ICS), have revealed low screening rates, high costs and a reduced number of invitations in prophylactic programs in Poland. They reach only approximately 40% of the participants, of whom not more than 30% report for an examination[2]. In this study, an invitation to a cervical smear was sent to 38% of the healthy women and 30% of the cancer patients in 2009. Women residing in the rural regions, who were in fact more numerous participants in the program, received more invitations. A low screening rate has also been confirmed by Spaczyński et al., who underline that women residing in the rural areas were more willing to respond to the invitation. The low screening rate among women from cities may also result from the fact that they attend private gynecologic practices[15]. A Canadian study from 2008, evaluating the proportion of women who report for prophylactic smears for cervical cancer, corroborates the observations of the Polish authors. According to Buehler et al. invitations more often reach rural residents, who more frequently participate in prophylactic testing. According to the Canadian authors, the reason for this is less common migration within this group of women[16].

In the present study, it has been shown that the contemporary principal source of knowledge on the prevention of cervical cancer is the Internet. The share of midwives in informing women about the possibility of the participation in the early detection program occurred to be modest in the examined 9-year period. Midwives, the carers for patients at any age, do not use their direct contact with women to talk about cancer prevention. However, the magnitude of words spoken by a medical

Tymczasem słowa wypowiadane przez profesjonalistę, medyka (wśród pielęgniarek i położnych jest coraz więcej magistrów) mają dużą siłę oddziaływania i są w odczuciu kobiet wiarygodne. Ponadto bezpośredni kontakt pozwala na zadawanie pytań, co kobiety bardzo sobie cenią. Roli kompetentnego nauczyciela nie doceniają ani położne, ani pielęgniarki. Brak informacji ustnej i ograniczona liczba wysyłanych zaproszeń to główne zaniedbania, które skutkują niską zgłaszalnością na badania profilaktyczne i wysokim odsetkiem zachorowań na raka szyjki macicy.

Oceniając rokowania danej pacjentki, onkolog uwzględnia cechy tkanki rakowej, złośliwość histologiczną, typ mikroskopowy komórki i molekularne cechy odpowiedzi na leczenie. Chora nie kontroluje żadnego z wymienionych parametrów, ale istnieją pewne czynniki związane z rozwojem nowotworu, na które każda kobieta ma wpływ. Aby jednak mogła modelować własne zachowania, musi zyskać wiedzę i świadomość zdrowotną – coraz rzadziej propagowane, wręcz pomijane w mediach. Pielęgniarki, a zwłaszcza położne, które są najsilniej związane z kobietami w różnym wieku, powinny informować, uczyć, wyjaśniać skutki zagrożeń zdrowotnych. Niestety w omawianym badaniu wykazano brak aktywności tej grupy medyków w zakresie profilaktyki onkologicznej.

W badanej grupie 570 kobiet oceniono znajomość dwóch modyfikowalnych czynników ryzyka: infekcji HPV i palenia tytoniu. Wiedza o istotnej roli HPV okazała się największa wśród osób chorych na raka – posiadało ją 98% pacjentek. Natomiast wśród kobiet zdrowych zaledwie połowa wskazała na znaczenie infekcji HPV dla zachorowania i odsetek ten nie zmienił się w okresie objętym badaniem (48% w latach 2009–20012 i 46% w 2017 roku). Jak wykazały badania przeprowadzone przez Ulman-Włodarz i wsp. w 2011 roku, jedynie połowa pacjentek zgłaszających się do poradni dla kobiet ma świadomość, że infekcja HPV to główny czynnik ryzyka raka szyjki macicy i że wirus przenoszony jest drogą płciową[17]. W badaniu z lat 2010–2012 dotyczącym grupy 870 licealistek i studentek warszawskich szkół wyższych zaledwie 20% uczestniczek wiedziało o współdziałaniu palenia tytoniu i zakażenia wirusem HPV w zachorowaniu na raka szyjki macicy[18]. Brak wiedzy na temat wpływu infekcji HPV i palenia odnotowano także w grupie 127 ciężarnych kobiet – 98% badanych miało świadomość szkodliwego oddziaływania dymu tytoniowego, lecz jedynie na zdrowie dziecka[19].

Jak już wspomniano, dym tytoniowy zawiera 40 substancji inicjujących proces nowotworowy. Oceniając wiedzę 570 respondentek na temat wpływu papierosów na rozwój raka szyjki macicy, stwierdzono, że w 2009 roku największą świadomość miały osoby chore, lecz zaledwie co trzecia zdawała sobie sprawę z wpływu palenia na ryzyko zachorowania. Natomiast wśród osób zdrowych tylko około 15% wskazało na istotną rolę dymu tytoniowego w patogenezie raka szyjki macicy. Co więcej, stan wiedzy respondentek nie zmienił się na przestrzeni lat.

professional (there are more and more nurses and midwives with a Master's degree) is considerable, and this information is, in the view of women, reliable. Moreover, direct contact makes it possible to ask questions, which women value. The role of a competent teacher is underestimated by both midwives and nurses. The lack of verbal information and limited number of issued invitations are the principal flaws and a negligence that result in a low screening rate and high cervical cancer incidence.

When evaluating the prognosis of a given patient, an oncologist takes into account cancer tissue traits, histological grade, microscopic cell type and molecular features of the response to treatment. The patient has no control over any of these parameters, but there are certain factors associated with cancer development which can be influenced by each woman. However, to make a woman able to modify her behaviors, she must first gain knowledge and health-related awareness, which are factors less often propagated and even omitted by the media. Nurses, especially midwives, who have the closest contact with women at any age, should inform, teach and explain the effects of health threats. Unfortunately, this study has shown the lack of activity of this professional group in terms of cancer prevention.

In the analyzed group of 570 women, the knowledge about two modifiable risk factors, i.e. HPV infection and smoking tobacco, was verified. The knowledge about a significant role of HPV infection was the greatest among the cancer patients (98% of the respondents). However, only a half of the healthy women indicated HPV infection as a significant factor in cancer incidence, and this value did not change over the evaluated period of time (48% in 2009–2012 and 46% in 2017). As shown in the study of Ulman-Włodarz et al. from 2011, only a half of patients reporting to a female health clinic were aware of the fact that HPV infection is the main risk factor for cervical cancer and that the virus is transmitted via sexual contacts[17]. In a study of 2010–2012, involving 870 secondary school pupils and higher school students in Warsaw, only 20% knew about the interaction of smoking with HPV infection in cervical cancer development[18]. The lack of knowledge about HPV infection and smoking has also been noted in 127 pregnant women, 98% of whom were aware of the harmful effects of tobacco smoke but only on their child's health[19].

As has already been mentioned, tobacco smoke contains 40 substances that initiate a neoplastic process. When evaluating the knowledge of 570 respondents on the influence of smoking on the development of cervical cancer, it was concluded that, in 2009, the greatest awareness was presented by the cancer patients, but only every third of them was aware of the influence of smoking on the risk of cancer development. As for the healthy patients, only approximately 15% indicated the role of tobacco smoke in the pathogenesis of cervical cancer. Moreover, this state of knowledge did not change over the years.

DOI: 10.15557/CGO.2018.0027 CURR GYNECOL ONCOL 2018, 16 (4), p. 234–244

W badaniu sprawdzono także, jak uczestniczki postrzegają siłę wpływu dwóch czynników ryzyka: infekcji wirusem brodawczaka i palenia tytoniu. Respondentki, które w 2009 roku znały znaczenie HPV dla zachorowania, określiły siłę wpływu wirusa jako dużą. Kobiety chore oceniały wpływ infekcji jako większy niż kobiety zdrowe. Wpływ palenia na zachorowanie wszystkie badane uznały za mniej istotny czynnik ryzyka, przy czym pacjentki w trakcie leczenia nowotworu oceniały jego siłę nieco wyżej.

Palenie tytoniu ma już udowodniony wpływ na rozwój nowotworów. Metabolity nikotyny zwiększają prawdopodobieństwo zakażenia onkogennymi typami HPV, a liczba wypalanych papierosów lub zużywanych wkładów do e-papierosa jest dodatnio skorelowana ze wzrostem ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy, jak również innych okolic[9]. W ramach profilaktyki zdrowotnej należy więc informować palaczki o zagrożeniu rakiem, a także zachęcać do wyzwolenia się z nałogu. W badaniu James i wsp. palące kobiety, u których rozpoznano zmiany o typie CIN, zostały poinformowane o karcynogennym wpływie dymu tytoniowego, po czym wszystkie rzuciły palenie lub w ciągu 12 tygodni istotnie ograniczyły liczbę wypalanych papierosów (z 20 do 5 dziennie). Autorzy tego ciekawego i trwającego jeszcze badania postawili hipotezę, że uczestniczki prawdopodobnie całkowicie zaniechają palenia[20]. Lindson-Hawley i wsp. dokonali analizy zachowań pacjentów, którzy zostali poinformowani o spodziewanym pogorszeniu stanu zdrowia wskutek kontynuowania palenia. To kohortowe badanie wykazało, że w obliczu niebezpieczeństwa palacze chcą i potrafią rzucić palenie – czasem tylko trwa to dłużej i wymaga stosowania nikotynowej terapii zastępczej (NTZ)[21].

Na podstawie danych dotyczących programów profilaktycznych prowadzonych w innych krajach należałoby poprawić program funkcjonujący obecnie w Polsce, którego wyniki nie są satysfakcjonujące mimo ogromnych nakładów finansowych, wynoszących około 1,2 mld zł[3,22]. Trzeba wrócić do akcji edukacyjnych z zakresu profilaktyki raka, i to począwszy od uczniów liceum. Ponadto warto rozważyć nowe formy działania chroniącego przed rakiem szyjki macicy, takie jak szczepienie młodego pokolenia dziewcząt i chłopców. Dziś w Polsce z powodu raka szyjki macicy umiera każdego dnia pięć kobiet. Aby zatrzymać to zjawisko, należy zintensyfikować akcje informacyjne na temat silnego wpływu palenia współistniejącego z infekcją HPV na rozwój nowotworów złośliwych u kobiet i mężczyzn. Nowotwory wywoływane przez HPV coraz częściej rozwijają się poza okolicami genitaliów i wówczas także powiązane są z paleniem tytoniu.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

The study also checked how the participants viewed the magnitude of the two discussed risk factors, i.e. HPV infection and smoking. The respondents who in 2009 knew the significance of HPV in the disease incidence evaluated the role of the virus as high. The women with cancer deemed it to be higher compared with the healthy women. The influence of smoking on the risk of cancer was considered less significant by all the participants, but the cancer patients assessed its role as slightly greater.

Smoking tobacco has already been confirmed to affect the development of cancer. Nicotine metabolites increase the likelihood of infection with oncogenic HPV types, and the number of smoked cigarettes or e-cigarette refills is positively correlated with an increase in the risk of cervical cancer and cancer in other localizations[9]. Smoking women should then be informed about the risk as part of the pro-health prophylaxis and should be encouraged to quit smoking. In the study of James et al., smoking women with diagnosed CIN lesions were informed about the carcinogenic influence of tobacco smoke, and all of them stopped smoking or reduced the number of smoked cigarettes (from 20 to 5 daily) within 12 weeks. The authors of this interesting and still ongoing study have put forward a hypothesis that the participants would probably stop smoking completely[20]. Lindson-Hawley et al. analyzed the behavior of patients who had been informed about an expected deterioration in their health condition as a result of continued smoking. This cohort study revealed that, in the face of a threat, smokers want to and are able to quit smoking; this sometimes takes a longer time and requires nicotine replacement therapy (NRT)[21].

Based on the data on prophylactic programs conducted in other countries, the current Polish program, whose results are not satisfactory despite enormous expenditure of approximately PLN 1.2 billion, should be corrected[3,22]. Prophylactic education should be re-introduced to high schools. Moreover, new forms of prophylaxis, such as vaccination of young girls and boys, should be considered. Today, five women die of cervical cancer each day. In order to stop this phenomenon, we should intensify the preventive educational measures regarding the strong impact of smoking with a coexistent HPV infection on the development of malignant male and female cancers. HPV-induced cancers more and more often develop beyond the genitals and are then also correlated with tobacco smoking.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the contents of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

Piśmiennictwo / References

1. Chen L, Wang H: Nicotine promotes human papillomavirus (HPV)-immortalized cervical epithelial cells (H8) proliferation by activating RPS27a-Mdm2-P53 pathway in vitro. Toxicol Sci 2018. DOI: 10.1093/toxsci/kfy246.
2. Profilaktyka nowotworowa kobiet w Polsce mało skuteczna. Umieralność z powodu raka szyjki macicy jest dwukrotnie większa niż w UE. Available from: https://biznes.newseria.pl/news/profilaktyka-nowotworowa,p2134131297 [cited: 3 March 2018].
3. Badania profilaktyczne. Realizacja programów profilaktycznych. Kwiecień 2017. Available from: http://www.nfz-szczecin.pl/viac4_news_1218_realizacja_programow_profilaktycznych_kwiecien_2017.htm [cited: 23 March 2018].
4. Pawlak A: Sprawozdanie z 7 Sympozjum Francusko-Polskiego „Nowości w diagnostyce i leczeniu najczęstszych nowotworów u kobiet i mężczyzn". Paryż 9 września 2016 r. Gin Pol Med Project 2016; 4 (42): 97–100.
5. Benard VB, Castle PE, Jenison SA et al.; New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee: Population-based incidence rates of cervical intraepithelial neoplasia in the human papillomavirus vaccine era. JAMA Oncol 2017; 3: 833–837.
6. Suh DH, Kim M, Lee KH et al.: Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2017. J Gynecol Oncol 2018; 29: e31.
7. Jemal A, Siegel R, Xu J et al.: Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010; 60: 277–300.
8. Bała M, Jaeschke R: Skuteczność i tolerancja czterowalentnej szczepionki przeciwko ludzkim wirusom brodawczaka (HPV) w zapobieganiu zmianom przedrakowym szyjki macicy związanym z zakażeniem HPV – badanie FUTURE II. Med Prakt Ginekol Położ 2007; 6 (52): 35–37.
9. Chatzistamatiou K, Moysiadis T, Vryzas D et al.: Cigarette smoking promotes infection of cervical cells by high-risk human papillomaviruses, but not subsequent E7 oncoprotein expression. Int J Mol Sci 2018; 19: E422.
10. Hellner K, Dorrell L: Recent advances in understanding and preventing human papillomavirus-related disease. F1000Res 2017; 6. pii: F1000 Faculty Rev-269.
11. Wyniki najnowszego rankingu OECD „Better Life Index". Available from: http://psig.com.pl/pl/wyniki-najnowszego-rankingu-oecd-better-life-index/ [cited: 26 March 2018].
12. Piskorz M, Zielińska A, Józefiak A et al.: Wiedza na temat profilaktyki raka szyjki macicy kobiet uczestniczących w Ogólnopolskim Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy. Prz Ginekol Położ 2005; 5: 141–143.
13. Kozakiewicz B, Chądzyńska M, Dmoch-Gajzlerska E: Stan wiedzy warszawianek o potrzebie wykonywania badania cytologicznego. Położ Nauka Prakt 2008; 3: 7–17.
14. Rekosz M, Karska A, Osiecka-Tęsny E et al.: 15 lat aktywnych badań przesiewowych raka szyjki macicy prowadzonych przez Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Curie-Skłodowskiej w Warszawie – dotychczasowe rezultaty. Nowotwory J Oncol 2003; 53 supl 2: 62–69.
15. Spaczyński M, Karowicz-Bilinska A, Rokita W et al.: Uczestnictwo kobiet w Populacyjnym Programie Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy w latach 2007–2009. Ginekol Pol 2010; 81: 655–663.
16. Buehler SK, Parsons WL: Effectiveness of a call/recall system in improving compliance with cervical cancer screening: a randomized controlled trial. CMAJ 1997; 157: 521–526.
17. Ulman-Włodarz I, Nowosielski K, Romanik M et al.: Świadomość profilaktyki raka szyjki macicy wśród kobiet zgłaszających się do poradni K. Ginekol Pol 2011; 82: 22–25.
18. Kozakiewicz B, Dmoch-Gajzlerska E, Chądzyńska M et al.: Women's knowledge regarding the effects of cigarette smoking and human papillomavirus (HPV) infection on the development of cervical cancer in Poland. Gynecol Obstet (Sunnyvale) 2016; 6, S4: 113.
19. Kozakiewicz B, Chądzyńska M, Dmoch-Gajzlerska E: Wiedza ciężarnych na temat szkodliwości palenia dla płodu i świadomość wpływu zakażenia wirusem HPV na rozwój raka szyjki macicy. Currt Gynecol Oncol 2016; 14: 13–22.
20. James SA, Meier EM, Wagener TL et al.: E-cigarettes for immediate smoking substitution in women diagnosed with cervical dysplasia and associated disorders. Int J Environ Res Public Health 2016; 13. pii: E288.
21. Lindson-Hawley N, Hartmann-Boyce J, Fanshawe TR et al.: Interventions to reduce harm from continued tobacco use. Cochrane Database Syst Rev 2016; 10: CD005231.
22. Spaczyński M, Kędzia W, Nowak-Markwitz E (eds.): Rak szyjki macicy. Profilaktyka, diagnostyka i leczenie. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009.

© Curr Gynecol Oncol 2018, 16 (4), p. 245–250
DOI: 10.15557/CGO.2018.0028

Kamila Krejczy[1], Aneta Cymbaluk-Płoska[1],
Sebastian Kwiatkowski[2], Anita Chudecka-Głaz[1]

Received: 02.11.2018
Accepted: 15.11.2018
Published: 31.12.2018

Molekularna charakterystyka raka endometrium – czy wpłynie na nasze postępowanie kliniczne?

Molecular characteristics of endometrial cancer and their potential effect on clinical management

[1] Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin, Polska
[2] Klinika Położnictwa i Ginekologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin, Polska
Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Anita Chudecka-Głaz, prof. PUM, al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, tel./faks: +48 91 466 13 32/13 34, e-mail: anitagl@poczta.onet.pl

[1] Department of Gynecological Surgery and Gynecological Oncology of Adults and Adolescents, Pomeranian Medical University in Szczecin, Szczecin, Poland
[2] Department of Obstetrics and Gynecology, Pomeranian Medical University in Szczecin, Szczecin, Poland
Correspondence: Associate Professor Anita Chudecka-Głaz, MD, PhD, Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, Poland, tel./fax: +48 91 466 13 32/13 34, e-mail: anitagl@poczta.onet.pl

Streszczenie

Rak trzonu macicy to najczęstszy złośliwy nowotwór żeńskich narządów płciowych w krajach wysoko rozwiniętych, w którego przypadku w ciągu ostatnich kilku dekad obserwuje się populacyjny wzrost zachorowalności. Aktualne standardy leczenia oraz zakres postępowania opierają się głównie na typie histopatologicznym guza, stopniu zróżnicowania oraz zaawansowania klinicznego. Postępowanie takie nie do końca odzwierciadla dzisiejsze potrzeby i chęć personalizacji leczenia w tej trudnej grupie chorych, a wraz z rozwojem medycyny molekularnej wydaje się wręcz przestarzałe. Zaawansowany wiek, otyłość oraz liczne schorzenia dodatkowe mogą być powodem rezygnacji z bardzo radykalnego leczenia operacyjnego lub obciążającej terapii adiuwantowej, z drugiej strony w przypadku pierwotnego podejrzenia niskiego stopnia zaawansowania choroby można spotkać się z niedoszacowaniem potrzebnego zakresu leczenia. Nowe metody diagnostyczne oparte na badaniu genomu nowotworów złośliwych endometrium były do tej pory niedostępne dla powszechnego użytku ze względu na wysoki koszt wynikający głównie z potrzeby użycia specjalistycznego sprzętu niezbędnego do oceny molekularnej guzów. Wraz z rozwojem tej dziedziny medycyny pojawiły się doniesienia o możliwości wykorzystania, przynajmniej w częściowym zakresie, znacznie tańszych metod immunohistochemii jako alternatywnych dla sekwencjonowania DNA, co pozwala na wdrożenie takiej diagnostyki w wielu ośrodkach klinicznych. Diagnostyka molekularna raka endometrium niesie ze sobą nadzieję na wyodrębnienie grup chorych, którym będziemy mogli zaproponować bardziej indywidulane podejście terapeutyczne.

Słowa kluczowe: rak trzonu macicy, zmiany molekularne, polimeraza ε (*POLE*), nowe metody prognostyczne

Abstract

Endometrial cancer is the most common malignancy of the female genital tract in highly developed countries. Over the past few decades, there has been a population-wide increase in the incidence of this type of cancer. Current treatment standards and scope of management are based primarily on the histopathological type of the tumor, the degree of differentiation and clinical staging. However, this approach does not fully reflect contemporary requirements and the need for personalized treatment in this challenging group of patients, and given the development of molecular medicine, it seems fairly outdated. Advanced age, obesity and multiple coexisting diseases are among potential reasons for deciding against very radical surgical treatment or extensive adjuvant therapy. On the other hand, the extent of necessary treatment may be underestimated in cases with primary suspected low-grade disease. New diagnostic methods based on the genomic analysis of malignant endometrial tumors used to be inaccessible for general use because of high costs associated primarily with the need to employ specialized equipment for the molecular evaluation of tumors. However, as this area of medicine developed, evidence emerged for the benefits of using, at least to a partial extent, markedly cheaper immunohistochemical methods as an alternative to DNA sequencing, which offers a possibility to implement this diagnostic modality in a large number of clinical treatment centers. Molecular diagnostics of endometrial cancer raises hope for the identification of groups of patients who will be offered a more personalized therapeutic approach.

Keywords: endometrial cancer, molecular changes, polymerase ε (*POLE*), new prognostic methods

© Medical Communications Sp. z o.o. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (CC BY-NC-ND). Reproduction is permitted for personal, educational, non-commercial use, provided that the original article is in whole, unmodified, and properly cited.

Rak endometrium jest najczęstszym nowotworem złośliwym narządu rodnego u kobiet w krajach rozwiniętych. W Europie w roku 2012 zachorowało na niego 98 900 kobiet, a zmarło 23 700[1]. Szczyt zachorowań przypada na okres pomenopauzalny. W samej Polsce w 2015 roku raka endometrium wykryto u 6243 kobiet. Zarówno zachorowalność, jak i umieralność z powodu tego nowotworu w Polsce jest nieco wyższa niż dla innych krajów Unii Europejskiej. Zachorowalność w ciągu ostatnich trzech dekad wzrosła prawie dwukrotnie[2], szczególnie ze względu na populacyjny wzrost występowania czynników ryzyka[3].

Kluczowe dla dyskusji o nadchodzących wraz z rozwojem medycyny molekularnej możliwościach diagnostycznych, leczniczych i prognozowaniu dla pacjentek z rozpoznanym rakiem endometrium jest przypomnienie narzędzi, jakimi posługujemy się powszechnie w chwili obecnej. W tab. 1 podano podtypy histologiczne raka endometrium zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia z roku 2014.

Najpowszechniej używanym systemem do oceny grupy ryzyka i dalszego zależnego od wyniku postępowania z pacjentką z rozpoznanym rakiem endometrium jest klasyfikacja zaproponowana przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (European Society for Medical Oncology, ESMO)[4]. W kontekście leczenia adiuwantowego zostały w niej wyróżnione cztery podgrupy: wysokiego, wysokiego pośredniego, pośredniego oraz niskiego ryzyka. W zależności od zakwalifikowania do jednej z powyższych grup podejmuje się decyzję co do konieczności i zakresu dalszego leczenia.

Niestety powyższy system nie jest idealny i nie odzwierciedla rosnącego klinicznie zapotrzebowania – nie tylko dla nowotworów endometrium – na jak najbardziej adekwatne i celowane leczenie pacjentek, szczególnie u tych z grupy wysokiego i wysokiego pośredniego ryzyka. Ponadto istnieje potrzeba pozyskania lepszych markerów prognostycznych

Endometrial cancer is the most common malignancy of the female genital tract in developed countries. In Europe, a total of 98,900 women were affected by this cancer in 2012, and 23,700 died[1]. The peak incidence is observed among postmenopausal women. In Poland alone in 2015 endometrial cancer was diagnosed in 6,243 women. Both incidence and mortality due to this type of cancer in Poland are slightly higher than in other European Union countries. The incidence has almost doubled over the past three decades[2], which can be attributed mainly to the population-wide increase in risk factors[3].

Before discussing novel diagnostic, therapeutic and prognostic modalities for patients diagnosed with endometrial cancer, which are emerging together with the development of molecular medicine, it seems useful to review tools which are currently in widespread use. Tab. 1 lists histological subtypes of endometrial cancer according to the World Health Organization classification (2014).

The most commonly used system for risk assessment and further management of patients diagnosed with endometrial cancer is the classification proposed by the European Society for Medical Oncology (ESMO)[4]. With respect to adjuvant treatment, four subgroups have been distinguished: high, high intermediate, intermediate and low risk. Depending on the patient's classification, a decision is made regarding the need to introduce treatment and the extent of therapeutic interventions.

Unfortunately, the above system is not perfect, and fails to reflect the growing clinical demand – seen not only in endometrial cancer – for the most appropriate and targeted treatment of patients, especially in the high and high intermediate risk groups. In addition, there is a need to develop better prognostic markers than the result of histopathological examination. Serous and G3 endometrioid carcinoma pose a considerable challenge to histopathologists, as they are

1	Rak endometrialny, typowy *Endometrioid carcinoma, typical*
2	Rak endometrialny, warianty (z różnicowaniem płaskonabłonkowym, z różnicowaniem sekrecyjnym, kosmkowo-gruczołowy, z komórkami rzęskowymi) *Endometrioid carcinoma, variants (with squamous differentiation, secretory variant, villoglandular variant, ciliated cell variant)*
3	Gruczolakorak śluzowy *Mucinous adenocarcinoma*
4	Rak surowiczy *Serous carcinoma*
5	Gruczolakorak jasnokomórkowy *Clear cell adenocarcinoma*
6	Rak neuroendokrynny *Neuroendocrine carcinoma*
7	Mieszany typ raka *Mixed cell carcinoma*
8	Niezróżnicowany typ raka *Undifferentiated carcinoma*

Tab. 1. Typy histopatologiczne raka trzonu macicy
Tab. 1. Histopathological types of endometrial cancer

DOI: 10.15557/CGO.2018.0028 CURR GYNECOL ONCOL 2018, 16 (4), p. 245–250

niż tylko wynik badania histopatologicznego. Raki surowicze oraz endometrialne G3 są sporym wyzwaniem dla histopatologów – pozostają trudne w prawidłowej kwalifikacji i istnieje duży stopień rozbieżności między pierwszą i powtórną oceną przez danego patomorfologa[5–7].

W roku 2013 grupa badawcza The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) opracowała nową klasyfikację raków endometrium, badając genom guzów endometrium metodą mikromacierzy i sekwencjonowania, dzieląc ostatecznie heterogeniczną genetycznie grupę raków endometrium na cztery podgrupy[8] (tab. 2).

Niestabilność mikrosatelitarna (*microsatellite instability*, MSI) oznacza obecność hiperzmutowanego fenotypu komórek charakteryzującego się polimorfizmem występującym w krótkich powtarzających się sekwencjach DNA, jako efektu nieprawidłowego funkcjonowania mechanizmu naprawy niesparowanych nukleotydów (*mismatch repair*, MMR)[9]. Germinalna mutacja białek mechanizmu MMR (MLH1, MSH2, MSH6 oraz PMS2) jest charakterystyczna dla zespołu Lyncha, a jej identyfikacja to standardowe postępowanie wykorzystywane w skriningu genetycznym pacjentek z podejrzeniem tego zespołu genetycznego. Niestety skrining ten zarezerwowany jest dla przypadków raka jelita grubego, podczas gdy częstość występowania mutacji białek MMR u pacjentek z rakiem endometrium wynosi 1,8–2,1% wszystkich przypadków (w grupie poniżej 50. roku życia odsetek ten wzrasta do 9%), co jest porównywalne z częstością występowania zespołu Lyncha przy nowotworach złośliwych jelita grubego[10].

Mutacja genu polimerazy epsilon – *POLE* wzbudziła z kolei największe zainteresowanie wśród klinicystów jako całkowicie nowa wyodrębniona podgrupa raków endometrium, nieopisywana wcześniej, w przeciwieństwie do wspomnianej MSI. POLE to podjednostka katalityczna polimerazy DNA zaangażowana w replikację i naprawę jądrowego DNA. Badanie TCGA dostarczyło wstępnych danych wskazujących na to, że nowotwory z wyżej wymienioną mutacją mają znakomite rokowanie, występują w około 10% przypadków raka endometrium, obejmując histologicznie głównie typ endometrialny, oraz wydają się być potencjalnym kandydatem do niestosowania terapii adiuwantowych, co oszczędziłoby pacjentkom z tej grupy

notoriously difficult to interpret, and there is a high degree of discrepancy between the first and subsequent assessments performed by any given pathologist[5–7].

In 2013, the Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) developed a new classification of endometrial cancers, based on studying the tumor genome by microarrays and sequencing. By applying these methods, this genetically heterogeneous group of endometrial cancers was divided into four subtypes[8] (Tab. 2).

Microsatellite instability (MSI) refers to the presence of a hypermutated cell phenotype characterized by the polymorphism of short tandem DNA repeats resulting from a defect in the mechanism of mismatch repair (MMR)[9]. A germinal mutation in MMR proteins (MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2) is a characteristic feature of Lynch syndrome, and its identification represents a standard strategy used for the genetic screening of patients with a suspicion of this genetic syndrome. Unfortunately, screening is restricted to cases of colorectal cancer, even though the rate of mutations in MMR proteins in endometrial cancer patients ranges from 1.8% to 2.1% (and rises to 9% in patients aged under 50 years), which is comparable to the prevalence of Lynch syndrome in malignant colorectal cancer[10].

Also, a mutation in the polymerase epsilon (*POLE*) gene has aroused considerable interest among clinicians as a newly identified, previously unreported (unlike the MSI referred to above), subgroup of endometrial cancer. POLE is a DNA polymerase epsilon catalytic subunit involved in the replication and repair of nuclear DNA. A TCGA analysis has provided preliminary data indicating that tumors with the above-mentioned mutation are associated with an excellent prognosis, and they account for approximately 10% of cases of endometrial cancer, corresponding histologically mainly to endometrioid carcinoma. Patients with such tumors seem to be potential candidates for avoiding adjuvant therapies, which in turn might spare them the adverse side effects of systemic treatment or radiotherapy.

The interest generated in the above findings has led to further multicentered clinical trials[11–14]. All subsequent studies have applied the same division of endometrial cancer into four subgroups. The ProMisE study (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer) published

POLE ultramutated **(ultramutacja genu *POLE*)**	Grupa ultrazmutowana o liczbie mutacji 232×10^{-6}/Mb z obecną mutacją typu hotspot regionu egzonukleazy genu *POLE* kodującego polimerazę DNA epsilon *Ultramutated group with 232×10^{-6}/Mb mutations and a hotspot mutation in* POLE *exonuclease gene coding for epsilon DNA polymerase*
MSI – ***microsatellite instability hypermutated*** **(niestabilność mikrosatelitarna)**	Grupa hiperzmutowana o liczbie mutacji 18×10^{-6}/Mb z defektem naprawy niesparowanych nukleotydów (*mismatch repair defect*, MMR) o typie niestabilności mikrosatelitarnej *Hypermutated group with 18×10^{-6}/Mb mutations and microsatellite instability mismatch repair (MMR) defect*
Copy number low **(wariant małej liczby kopii)**	Polimorfizm liczby kopii obejmujący małą liczbę kopii *Copy number alteration with low copy number*
Copy number high **(wariant dużej liczby kopii)**	Polimorfizm liczby kopii obejmujący dużą liczbę kopii z obecną w 90% przypadków mutacją *TP53* *Copy number alteration with high copy number and* TP53 *mutation present in 90% of cases*

Tab. 2. Klasyfikacja molekularna raka trzonu macicy
Tab. 2. Molecular classification of endometrial cancer

szkodliwych skutków ubocznych związanych z leczeniem systemowym bądź radioterapią.

Zainteresowanie powyższymi wynikami zaowocowało publikacją dalszych wieloośrodkowych badań klinicznych[11–14]. Wszystkie kolejne badania również zastosowały ten sam podział raków na cztery podgrupy. Szczególnie interesujące wydaje się badanie ProMisE (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer) opublikowane w 2017 roku, które swoje wyniki oparło na metodach prostszych i tańszych niż sekwencjonowanie egzonów z analizą MSI i badaniem zmienności liczby kopii całego genomu, a przez to możliwych do szerokiego zastosowania klinicznego w niedalekiej przyszłości. Do badania guzów z defektem MMR użyto metod immunohistochemii z badaniem ekspresji białek MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2, co ma potwierdzony wcześniejszymi badaniami[15] związek z niestabilnością mikrosatelitarną[12]. Podobnie w przypadku guzów z somatycznym polimorfizmem liczby kopii (*copy number alteration*, CNA) skupiono się na immunohistochemicznym badaniu ekspresji p53. W połączeniu z klasyfikacją ESMO ProMisE cechuje się lepszą możliwością prognozowania wyników leczenia (wyrażanych jako OS, *overall survival* – czas całkowitego przeżycia, DSS, *disease-specific survival* – zgon wywołany daną chorobą i PFS, *progression-free survival* – czas wolny od nawrotu choroby). Badanie to potwierdziło doskonałe rokowanie pacjentek z mutacją *POLE*, mimo że nowotwory te są diagnozowane w większości u pacjentek w młodszym wieku w stadium FIGO I, stopniu G3, u 1/3 nich z głęboką inwazją miometrium.

Badanie TransPORTEC z roku 2015 miało na celu określenie ryzyka, konieczności stosowania terapii adiuwantowej oraz identyfikację możliwych odstępstw od ogólnie przyjętych schematów leczenia u pacjentek z rakiem endometrium o wysokim stopniu ryzyka według ESMO. Dokonano analizy 116 przypadków, również posługując się metodami immunohistochemii. Dla grupy guzów z mutacją *POLE* oraz z MSI nie zaobserwowano w ciągu 5 lat przerzutów odległych, a 5-letni czas do nawrotu choroby (*recurrence-free survival*, RFS) wynosił odpowiednio 93% oraz 95%. Wyniki tego badania sugerują nawet, że zarówno w przypadku guzów z mutacją *POLE*, jak i tych obarczonych niestabilnością mikrosatelitarną należałoby zastanowić się nad pooperacyjną radio-/chemioterapią z uwagi na znakomite rokowanie. Badanie to potwierdziło również wcześniejsze obserwacje, że „rak endometrium wysokiego ryzyka" w dotychczasowym rozumieniu to tak naprawdę bardzo heterogenna grupa guzów wymagających indywidualnego podejścia[13].

Pozostaje w związku z tym potrzeba dalszego zbadania, czy dobre rokowanie pacjentek z mutacją *POLE* jest związane z doskonałą odpowiedzią na leczenie adiuwantowe, czy też wynika wyłącznie z samej charakterystyki tych typów raka – z dużej liczby mutacji w guzie, wysokiej ekspresji neoantygenów oraz zwiększonej odpowiedzi immunologicznej organizmu. Od dawna wiadomo, że ludzki układ immunologiczny posiada pewną zdolność supresji nowotworów[16], natomiast dopiero w ostatnich latach możliwe

in 2017 seems particularly interesting, as the results were obtained using much simpler and cheaper methods than exon sequencing with MSI and copy number alteration analysis within the entire genome, indicating a potential for wide clinical applications of the techniques in the foreseeable future. Tumors with a MMR defect were evaluated by immunohistochemical methods with an assessment of the expression of MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 proteins, which had previously been shown[15] to be associated with microsatellite instability[12]. Similarly to tumors with somatic copy number alterations (CNAs), the focus was on the immunohistochemical analysis of p53 expression. Combined with the ESMO classification, ProMisE has superior prognostic value for treatment outcomes (expressed as OS – overall survival, DSS – disease-specific survival, and PFS – progression-free survival). The study demonstrated a very good prognosis in patients with *POLE* mutations, even though these tumors are diagnosed primarily in younger patients with FIGO stage I and G3 cancer, and deep myometrial invasion in one-third of cases.

The 2015 TransPORTEC study was aimed at determining the risk and rationale for adjuvant therapy, and identifying potential non-adherence to generally established therapeutic protocols in patients with high-risk endometrial cancer according to the ESMO classification. A total of 116 cases were analyzed by immunohistochemical techniques. For tumors with *POLE* mutations or MSI, no distant metastases were found during a 5-year follow-up, and the 5-year recurrence-free survival (RFS) rates were 93% and 95%, respectively. The findings of the study even suggest that postoperative radio-/chemotherapy should be considered both in tumors harboring *POLE* mutations and microsatellite instability because of an excellent treatment prognosis. The study also confirmed previous observations that endometrial cancers currently classified as high-risk are, in fact, a heterogeneous group of tumors which require an individual approach[13].

Consequently, further research is necessary to determine whether a good prognosis in patients with *POLE* mutations is associated with an excellent response to adjuvant treatment or should be attributed to the inherent characteristics of this type of cancer including a high number of mutations in the tumor, increased neoantigen expression and enhanced immune response. It has long been known that the human immune system has a certain ability to suppress tumor growth[16], however, it is only recently that more detailed insights into this process have been achieved following advances in medical technologies. It has been found that in endometrial cancer patients the presence of *POLE* mutations is accompanied by considerable lymphocytic infiltration in the tumors, with an inflammatory response in tissues resembling Crohn's disease[17]. Interestingly, a similar body response in other analyzed malignancies has been shown to correlate with a better prognosis. The authors of the study made an attempt to account for the mechanism of "immune escape" in *POLE*-mutated endometrial cancer. In 83.9% of cases, the tumor showed an increased number

DOI: 10.15557/CGO.2018.0028 CURR GYNECOL ONCOL 2018, 16 (4), p. 245–250

było dokładniejsze poznanie tego procesu z uwagi na postęp w technologiach medycznych. W kontekście pacjentek z rakiem endometrium dowiedziono, że w przypadku obecnej mutacji *POLE* w guzach obserwuje się znaczny naciek limfocytarny z reakcją zapalną tkanek podobną do choroby Leśniowskiego–Crohna[17] – podobnego typu reakcja organizmu w przypadku innych zbadanych nowotworów wiązała się zawsze z lepszym rokowaniem. W przytoczonym badaniu podjęto próbę wytłumaczenia mechanizmu „ucieczki immunologicznej" guzów endometrium z mutacją *POLE*. Stwierdzono, że w 83,9% przypadków mają one zwiększoną liczbę determinant antygenowych – prawdopodobnie w związku z ultrawysoką liczbą mutacji – modyfikujących odpowiedź immunologiczną organizmu. Badanie to pokazuje jednak tylko korelację, a nie związek przyczynowo-skutkowy. Nie można wykluczyć, że immunologia guzów z mutacją *POLE* jest główną przyczyną dobrej odpowiedzi na chemioterapię, co należałoby wziąć pod uwagę, ustalając wytyczne dotyczące postępowania pooperacyjnego w tej grupie chorych.

W styczniu 2018 roku zostało opublikowane kolejne badanie NRG Oncology/GOG na bardzo dużej, w porównaniu z poprzednimi, grupie pacjentek – przebadano aż 982 przypadki raka endometrium pod kątem mutacji *POLE*, defektu MMR oraz utraty heterozygotyczności. Podobnie jak w poprzednich badaniach guzy z utratą heterozygotyczności w postaci zmiennej liczby kopii (CNA) charakteryzowały się największą agresywnością biologiczną, a w związku z tym najgorszym rokowaniem wyrażonym jako PFS i OS. Wśród nich 55% posiadało mutację *TP53*. Celem tego badania było ponadto sprawdzenie, czy istnieje zależność między „klasą" molekularną a leczeniem adiuwantowym. Niestety, nie wykazano istotnych korelacji w tej kwestii. Jest to jednakże kolejne badanie, które mimo wielu wyników mówiących o lepszym rokowaniu wśród pacjentek z mutacją *POLE*[8,11–13,18,19] nie potwierdziło istotnych statystycznie różnic w rokowaniu[14,20,21]. W 2015 roku grupa europejskich badaczy wykonała metaanalizę danych z badań PORTEC-1 i PORTEC-2[13], porównując wyniki z badaniami na własnej grupie pacjentek[21]. Spośród 109 chorych z guzem G3 nie zaobserwowano nawrotów choroby ani zgonów w grupie z mutacją *POLE* (u 15 pacjentek z tym typem guza) w porównaniu z 30,9% nawrotów oraz 26,6% zgonów u pozostałych pacjentek, co znalazło statystyczne odzwierciedlenie wyrażone jako czas do nawrotu choroby (RFS). Istotne statystycznie różnice opisane jako RFS oraz CSS (*cancer-specific survival* – czas przeżycia związany z chorobą) zaobserwowano jednak tylko w grupie guzów G3, przy czym w danym badaniu większość guzów z mutacją *POLE* była w stopniu złośliwości G1 oraz G2.

Podsumowując powyższe dane, można stwierdzić z całą pewnością, że istnieje potrzeba dalszych badań nad biologią molekularną guzów endometrium. Informacje, którymi dysponujemy obecnie, są zbyt niejednoznaczne, by mogły być rzetelnym indykatorem personalizacji leczenia raków endometrium, natomiast niewątpliwie stanowią

of antigen determinants – likely attributable to an ultrahigh number of mutations – modifying the body's immune response. However, the study only reveals a correlation, but no conclusion on causality. It cannot be ruled out that the immunology of *POLE*-mutated tumors is the main factor underlying a very good response to chemotherapy, which should be taken into account when setting guidelines for postoperative management in this group of patients.

In January 2018, the findings of NRG Oncology/GOG study were published. Compared to previous research, the study group was very large, with a total of 982 female patients with endometrial cancer evaluated for the presence of *POLE* mutations, MMR defect and loss of heterozygosity (LOH). Similarly to prior studies, tumors with LOH in the form of copy number alterations (CNAs) were characterized by the highest degree of biological aggressiveness, and hence the worst prognosis in terms of PFS and OS. A total of 55% of the tumors exhibited *TP53* mutations. Another goal of the study was to determine whether there exists a relationship between the molecular "class" of the tumor and adjuvant treatment. Unfortunately, no significant correlations were detected. However, it is yet another study which, despite multiple findings of better prognosis in patients with a *POLE* mutation[8,11–13,18,19] failed to demonstrate any statistically significant differences in patient outcome[14,20,21]. In 2015, a group of European researchers conducted a meta-analysis of data derived from the PORTEC-1 and PORTEC-2 studies[13], and compared them with the findings obtained in their group of patients[21]. Among 109 patients with G3 tumors, there were no cases of disease recurrence or deaths in the *POLE*-mutated group (15 patients), compared to the recurrence rate of 30.9% and the mortality rate of 26.6% observed in the remaining patients, which was reflected statistically in recurrence-free survival (RFS). However, statistically significant differences in terms of RFS and CSS (cancer-specific survival) were noted exclusively in the group with G3 tumors, while the majority of *POLE*-mutated cancers in the study were classified as grades G1 and G2.

To sum up the above data, it is clear that there is a need for further research on the molecular biology of endometrial tumors. The currently available data are too ambiguous to serve as a reliable indicator of personalized endometrial cancer treatment. Nevertheless, they constitute a solid foundation for developing a new classification system. The introduction of a uniform and reproducible diagnostic system can give patients hope that there will be no differences in treatment offered by various clinical facilities.

Characterization of molecular abnormalities can be successfully performed in patients with suspected cancer already at the stage of evaluation of samples taken from the endometrium as a method of providing the earliest and most comprehensive information determining the choice of further therapy. The approach is beneficial especially in younger patients who want to preserve fertility, but also in older women with many comorbidities in order to avoid prolonged and extensive surgery.

niezbędne podwaliny do rozwoju nowego systemu klasyfikacji. Wprowadzenie jednolitego i powtarzalnego systemu diagnostycznego daje pacjentkom nadzieję na to, że nie będzie różnic w leczeniu proponowanym przez różne ośrodki kliniczne.

Badanie zmian molekularnych może zostać skutecznie wdrożone u pacjentek z podejrzeniem raka już na etapie oceny próbki materiału z endometrium, jako mogące zapewnić najpełniejszą i najwcześniejszą informację co do wyboru sposobu dalszego leczenia. Jest to istotne zwłaszcza u młodszych pacjentek chcących zachować płodność, jak również u kobiet starszych z licznymi chorobami współistniejącymi, u których może to zapobiec przedłużającemu się i rozległemu zabiegowi chirurgicznemu.

Wdrażanie leczenia w zależności od molekularnej specyfikacji guza pozostaje jeszcze w sferze przyszłości, ale obecne badania dostarczają obiecujących danych – zwiększona ekspresja receptora progesteronowego w podgrupie z CNA z dużą liczbą kopii sugeruje lepszą odpowiedź na leczenie hormonoterapią[8]. Guzy z mutacją *POLE* oporne na chemioterapię reagują doskonale na leczenie inhibitorami odpowiedzi immunologicznej[22], takimi jak niwolumab, monoklonalne przeciwciało anty-PD-1 (*programmed death receptor 1* – receptor programowanej śmierci komórki). Podobne doniesienia o zwiększonej wrażliwości na leczenie immunologiczne dotyczą raków endometrium z obecną niestabilnością mikrosatelitarną[23].

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Treatment based on the molecular features of the tumor remains a thing of the future, however, currently available studies provide promising data. An increased expression of progesterone receptor in tumors with CNAs (high copy number) indicates a better response to hormone therapy[8]. In addition, *POLE*-mutated tumors which are resistant to chemotherapy respond very well to immune response inhibitors[22] including nivolumab, a monoclonal PD-1 (programmed death receptor 1) antibody. Similar reports on increased sensitivity to immune therapy have been published for endometrial cancers with microsatellite instability[23].

Conflict of interest

The authors do not declare any financial or personal links with other persons or organizations that might adversely affect the content of the publication or claim any right to the publication.

Piśmiennictwo / References

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al.: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013; 49: 1374–1403.
2. Nowotwory trzonu macicy (C54). Available from: http://onkologia.org.pl/nowotwory-trzonu-macicy-kobiet-c54/ [cited: 15 November 2018].
3. Renehan AG, Tyson M, Egger M et al.: Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet 2008; 371: 569–578.
4. eUpdate: Endometrial Cancer Algorithms. Available from: http://www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers/ESMO-ESGO-ESTRO-Consensus-Conference-on-Endometrial-Cancer/eUpdate-Algorithms [cited: 15 November 2018].
5. Clarke BA, Gilks CB: Endometrial carcinoma: controversies in histopathological assessment of grade and tumour cell type. J Clin Pathol 2010; 63: 410–415.
6. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA: Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. Am J Surg Pathol 2013; 37: 874–881.
7. Scholten AN, Smit VT, Beerman H et al.: Prognostic significance and interobserver variability of histologic grading systems for endometrial carcinoma. Cancer 2004; 15: 764–772.
8. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD et al.: Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature 2013; 497: 67–73.
9. Baretti M, Le DT: DNA mismatch repair in cancer. Pharmacol Ther 2018; 189: 45–62.
10. Garg K, Soslow RA: Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer) and endometrial carcinoma. J Clin Pathol 2009; 62: 679–684.
11. Talhouk A, McConechy MK, Leung S et al.: A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. Br J Cancer 2015; 113: 299–310.
12. Talhouk A, McConechy MK, Leung S et al.: Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. Cancer 2017; 123: 802–813.
13. Stelloo E, Bosse T, Nout RA et al.: Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. Mod Pathol 2015; 28: 836–844.
14. Cosgrove CM, Tritchler DL, Cohn DE et al.: An NRG Oncology/GOG study of molecular classification for risk prediction in endometrioid endometrial cancer. Gynecol Oncol 2018; 148: 174–180.
15. McConechy MK, Talhouk A, Li-Chang HH et al.: Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas. Gynecol Oncol 2015; 137: 306–310.
16. Burnet M: Cancer; a biological approach. I. The processes of control. Br Med J 1957; 1: 779–786.
17. van Gool IC, Eggink FA, Freeman-Mills L et al.: *POLE* proofreading mutations elicit an antitumor immune response in endometrial cancer. Clin Cancer Res 2015; 21: 3347–3355.
18. Meng B, Hoang LN, McIntyre JB et al.: *POLE* exonuclease domain mutation predicts long progression-free survival in grade 3 endometrioid carcinoma of the endometrium. Gynecol Oncol 2014; 134: 15–19.
19. McConechy MK, Talhouk A, Leung S et al.: Endometrial carcinomas with *POLE* exonuclease domain mutations have a favorable prognosis. Clin Cancer Res 2016; 22: 2865–2873.
20. Billingsley CC, Cohn DE, Mutch DG et al.: Polymerase ε (*POLE*) mutations in endometrial cancer: clinical outcomes and implications for Lynch syndrome testing. Cancer 2015; 121: 386–394.
21. Church DN, Stelloo E, Nout RA et al.: Prognostic significance of *POLE* proofreading mutations in endometrial cancer. J Natl Cancer Inst 2014; 107: 402.
22. Santin AD, Bellone S, Buza N et al.: Regression of chemotherapy-resistant polymerase ε (POLE) ultra-mutated and MSH6 hypermutated endometrial tumors with nivolumab. Clin Cancer Res 2016; 22: 5682–5687.
23. Yamashita H, Nakayama K, Ishikawa M et al.: Microsatellite instability is a biomarker for immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer. Oncotarget 2017; 9: 5652–5664.

park inn by Radisson

MAGYCA 2019

Kraków, 26-27 kwietnia 2019

Wielodyscyplinarne podejście do nowotworów ginekologicznych

ZAKRES TEMATYCZNY

- Czy biopsja węzła wartownika jest już standardem w leczeniu chirurgicznym wczesnych postaci raka szyjki i endometrium?
- Chemioterapia dootrzewnowa i HIPEC w leczeniu raka jajnika - wybór momentu, pacjenta i cytostatyku
- Nowe narzędzia i systemy wspomagające ginekologa-chirurga
- Zastosowanie zjawiska fluorescencji zieleni indocyjaninowej w ginekologii onkologicznej
- Jak przedłużyć życie dobrej jakości chorym na terminalne postaci raka jajnika - leczenie żywieniowe i wspomagające
- Postępowanie z chorą na *BRCA*-zależnego raka jajnika
- Leczenie podtrzymujące remisję raka jajnika - nowe możliwości i nowe dylematy
- Granice operacyjności zaawansowanego raka jajnika - zmniejszanie ryzyka powikłań
- Leczenie powikłań zabiegów cytoredukcyjnych
- Planowanie leczenia chorej z nawrotowym rakiem jajnika - wtórna cytoredukcja, chemioterapia, terapie celowane i immunoterapia
- Badania kliniczne w ginekologii onkologicznej w Polsce
- Metody zachowania płodności u chorych onkologicznych
- Jakość życia seksualnego chorych po leczeniu nowotworów ginekologicznych i możliwości jej poprawy
- Diagnostyka molekularna nowotworów ginekologicznych i jej znaczenie w praktyce klinicznej
- Aktualne zasady profilaktyki nowotworów HPV-zależnych

WWW.MAGYCA2019.PL

MAGYCA 2019

Kraków, 26-27 kwietnia 2019

Wielodyscyplinarne podejście do nowotworów ginekologicznych

Drogie Koleżanki, Drodzy Koledzy,

W imieniu komitetu organizacyjnego mamy zaszczyt zaprosić Was do udziału w II edycji konferencji „Wielodyscyplinarne podejście do nowotworów ginekologicznych", która odbędzie się w dniach 26-27 kwietnia 2019 r. w Krakowie.

Poprzednia edycja konferencji, podczas której mieliśmy przyjemność gościć ekspertów z zagranicy, cieszyła się bardzo dużym zainteresowaniem i mamy nadzieję, że i w tym roku uda nam się spełnić Wasze oczekiwania.

Nasze spotkanie pozwoli nam po raz kolejny wraz z ekspertami rozpocząć dyskusję, która doprowadzi do wymiany poglądów i doświadczeń a zarazem będzie idealnym czasem do pogłębienia wiedzy na temat aktualnych problemów dotyczących nowotworów ginekologicznych z punktu widzenia - chirurga, onkologa klinicznego, radioterapeuty i patomorfologa.

Szczegółowy program konferencji można znaleźć na stronie internetowej konferencji. Oficjalnym językiem konferencji będzie język angielski, jednak dostępne będzie tłumaczenie symultaniczne wykładów obcojęzycznych.

Serdecznie zapraszamy do Krakowa,

prof. Paweł Blecharz, MD, PhD
Przewodniczący Komitetu Naukowego
Kierownik Kliniki Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

prof. UJ Robert Jach, MD, PhD
Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego
Kierownik Oddziału Klinicznego Endokrynologii Ginekologicznej i Ginekologii Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Informacje o opłatach

FEE KONFERENCYJNE	WCZESNA REJESTRACJA do 31.12.2018	REJESTRACJA od 01.01.2019	OPŁATA NA MIEJSCU
CZŁONKOWIE ESGO	**700 zł brutto**	**900 zł brutto**	**1100 zł brutto**
CZŁONKOWIE PTGO	**700 zł brutto**	**900 zł brutto**	**1100 zł brutto**
OSOBY FIZYCZNE Z POLSKI ORAZ Z ZAGRANICY	**800 zł brutto**	**1000 zł brutto**	**1200 zł brutto**
UDZIAŁ W UROCZYSTEJ KOLACJI	**150 zł brutto**		

ZACHĘCAMY DO WCZESNEJ REJESTRACJI:

WWW.MAGYCA2019.PL

INDEKS 2018
INDEX 2018

Vol. 16, 2018

Indeks autorów / Index of authors

A
Nabil Abdalla ... 82
Miguel Abreu ... 3
João Amado ... 3
Katarzyna Andruszkiewicz ... 208

B
Marta Bałajewicz-Nowak ... 57
Andrzej Bieńkiewicz ... 177
Piotr Bodzek ... 109, 224
Karolina Brzuszkiewicz ... 183

C
Krzysztof Cendrowski ... 82
Małgorzata Chądzyńska ... 234
Anita Chudecka-Głaz ... 245
Aneta Cymbaluk-Płoska ... 245

D
Magdalena Duda-Wiewiórka ... 216

G
Iwona Gawron ... 143
Piotr Gawron ... 150
Izabela Glanowska ... 57
Daromir Godula ... 150
Ewelina Goławska ... 234
Dorota Gumiela ... 190

H
Diana Hodorowicz-Zaniewska ... 150, 183
Wioletta Hosiawa ... 57

J
Grażyna Jarząbek-Bielecka ... 50
Anita Jędrzejczyk ... 208
Zbigniew Jodkiewicz ... 234

K
Jakub Kenig ... 159
Małgorzata Klimek ... 75
Zbigniew Kojs ... 75, 96, 159
Justyna Kot ... 216
Jan Kotarski ... 167
Barbara Kozakiewicz ... 30, 234
Kamila Krejczy ... 245
Anna Kwaśniewska ... 126
Paulina Kwiatkowska ... 208
Sebastian Kwiatkowski ... 245

L
Irene Leal ... 3
Anna Leracz-Jacczak ... 46
Carlos Lopes ... 3
Artur Ludwin ... 143
Inga Ludwin ... 57, 216

Ł
Jadwiga Łuczak-Wawrzyniak ... 113

M
Anna Markowska ... 46
Janina Markowska ... 42, 96
Eduarda Matos ... 3
Tomasz Michalski ... 177
Magdalena Miedzińska ... 64
Jerzy W. Mituś ... 159
Michał Mleko ... 216
Mateusz Mokros ... 208
Anna Monies-Nowicka ... 89
Rafał Moszyński ... 89

N
Anna Nowak ... 101

O
Karolina Okła ... 167
Anita Olejek ... 109, 224
Marcin Opławski ... 159

P
Carlos Palmeiras ... 3
Agata Paradowska ... 150
Klaudia Parafiniuk ... 167
Anna Pawłowska ... 167
Kazimierz Pityński ... 57, 216
Grzegorz Polak ... 167

R
Marta Reczek ... 234

S
Włodzimierz Sawicki ... 82
Dobrosława L. Sikora-Szczęśniak ... 11
Amanda Sochacka ... 208
Joanna Spaczyńska ... 216
Aleksandra Stupak ... 126
Dorota Suszczyk ... 167
Jacek Suzin ... 101, 208
Maria Szubert ... 101, 208

T
António Tomé ... 3
Kamila Trepka ... 109, 224
Damian Twardawa ... 96

S
Benita Siarkiewicz ... 150, 183
Antoni M. Szczepanik ... 150
Joanna Szpor ... 183

W
Iwona Wertel ... 167

Katarzyna Wójcik-Krowiranda ... 177
Joanna Wrońska-Stefaniak ... 177
Wojciech M. Wysocki ... 159

Słowa kluczowe / Keywords

3 **zawartość DNA** • nabłonkowy rak jajnika • rokowanie
3 **DNA content** • epithelial ovarian cancer • prognosis

11 **ginekologiczne procedury chirurgiczne** • uszkodzenia narządów moczowych • przetoka pęcherzowo-pochwowa
12 **gynecological surgery** • urological injury • vesicovaginal fistula

30 **rak podczas ciąży** • radioterapia podczas ciąży • radiodiagnostyka kobiet w ciąży
30 **cancer in pregnancy** • radiotherapy in pregnancy • radiodiagnosis in pregnancy

42 **rak jajnika** • IP • HIPEC • PIPAC • HINAT
42 **ovarian cancer** • IP • HIPEC • PIPAC • HINAT

46 **metformina** • rak jajnika • rak endometrium • rak piersi • komórki macierzyste raka
46 **metformin** • ovarian cancer • endometrial cancer • breast cancer • cancer stem cells

50 **rak piersi** • seksuologia • onkologia • ginekologia
50 **breast cancer** • sexology • oncology • gynecology

57 **wodobrzusze** • hipereozynofilia • antygenemia CA-125 • zespół hipereozynofilowy
57 **ascites** • hypereosinophilia • CA-125 • hypereosinophilic syndrome

75 **rak jajnika** • nawrót • radioterapia
76 **ovarian cancer** • recurrence • radiotherapy

82 **zaawansowany rak jajnika** • stopień zrakowacenia otrzewnej • leczenie raka jajnika
82 **advanced ovarian cancer** • degree of peritoneal carcinomatosis • treatment of ovarian cancer

89 **rak jajnika** • leczenie operacyjne • chemioterapia • leczenie antyangiogenne
89 **ovarian carcinoma** • surgery • chemotherapy • antiangiogenic therapy

96 **CSCs** • biomarkery CSCs • szlaki sygnalizacyjne • salinomycyna • metformina
96 **CSCs** • CSC biomarkers • signaling pathways • salinomycin • metformin

101 **powikłania** • radykalne wycięcie macicy • peritonektomia • zrosty
101 **complications** • radical hysterectomy • peritonectomy • adhesions

109 **LSIL** • HSIL • terminologia ginekologiczna
109 **LSIL** • HSIL • gynecologic terminology

113 **nowotwór narządu rodnego** • ból • stan psychiczny • efekt nocebo
113 **gynecologic cancer** • pain • mental state • nocebo effect

126 **choroba nowotworowa** • ciąża • diagnostyka • leczenie • prognozy
126 **neoplasms** • tumors • pregnancy • diagnostic evaluation • treatment • prognosis

144 **histeroskopia** • utajony nowotwór złośliwy • rak endometrium
143 **hysteroscopy** • occult malignancy • endometrial cancer

150 **rak piersi** • wiek podeszły • leczenie chirurgiczne
151 **breast cancer** • old age • surgical treatment

159 **zaotrzewnowe mięsaki tkanek miękkich** • anatomia przestrzeni zaotrzewnowej • diagnostyka i leczenie
160 **retroperitoneal soft tissue sarcomas** • anatomy of the retroperitoneum • diagnosis and treatment

167 **endometrioza** • makrofagi • DCs • Treg • MDSCs
168 **endometriosis** • macrophages • DCs • Treg • MDSCs

177 **nowotwory narządów płciowych żeńskich** • leczenie operacyjne • granice chirurgii
177 **gynecologic cancer** • surgical treatment • surgical limits

183 **kategoria B3** • chirurgia piersi • niepewny potencjał biologiczny • biopsja gruboigłowa • biopsja gruboigłowa wspomagana próżnią
183 **B3 lesions** • breast surgery • uncertain malignant potential • core needle biopsy • vacuum-assisted biopsy

190 **rak jajnika** • mitochondria • mtDNA • mutacja • chemioterapia
190 **ovarian cancer** • mitochondria • mtDNA • mutation • chemotherapy

208 **rak sromu** • VIN • dysplazja sromu
209 **vulvar cancer** • vulvar intrapepithelial neoplasia (VIN) • vulvar dysplasia

216 **wytrzewienie miednicy mniejszej** • wznowa nowotworu ginekologicznego • powikłania • odprowadzenie moczu
217 **pelvic exenteration** • gynecologic cancer recurrence • complications • urinary diversion

224 **rak endometrium** • grading • MPV
225 **endometrial cancer** • grading • MPV

234 **rak szyjki macicy** • zakażenie HPV • modyfikowalne czynniki ryzyka
235 **cervical cancer** • HPV infection • modifiable risk factors

245 **rak trzonu macicy** • zmiany molekularne • polimeraza ε (*POLE*) • nowe metody prognostyczne
245 **endometrial cancer** • molecular changes • polymerase ε (*POLE*) • new prognostic methods

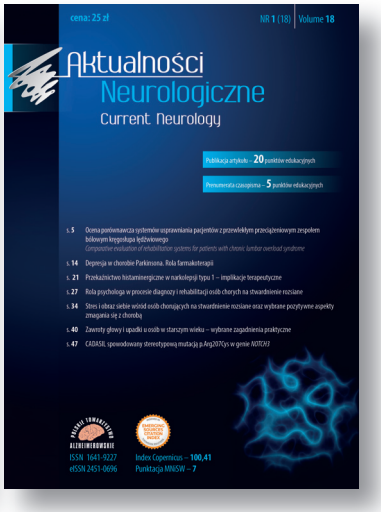
List of Reviewers 2018/Lista Recenzentów w 2018 roku

Serdecznie dziękujemy wszystkim Recenzentom, którzy w 2018 roku wspierali nasze pismo, dbając o jakość prac publikowanych w „Current Gynecologic Oncology".
The "Current Gynecologic Oncology" sincerely expresses gratitude to the following colleagues who reviewed articles submitted to the journal.

Tomasz Banaś
Paweł Basta
Krzysztof Bereza
Mariusz Bidziński
Anita Chudecka-Głaz
Izabela Glanowska
Diana Hodorowicz-Zaniewska
Hubert Huras
Robert Jach
Dagmara Klasa-Mazurkiewicz
Małgorzata Klimek
Tomasz Kluz
Paweł Knapp
Zbigniew Kojs
Marek Kudła
Inga Ludwin
Rafał Matkowski
Kazimierz Pityński
Wojciech Rokita
Stefan Sajdak
Paolo Scollo
Andrzej Semczuk
Michał Skalski
Joanna Skręt-Magierło
Anna Sowa-Staszczak
Rafał Stojko
Joanna Szpor
Łukasz Wicherek
Dariusz Wydra
Wojciech Wysocki

Zapraszamy do publikowania prac oraz prenumeraty

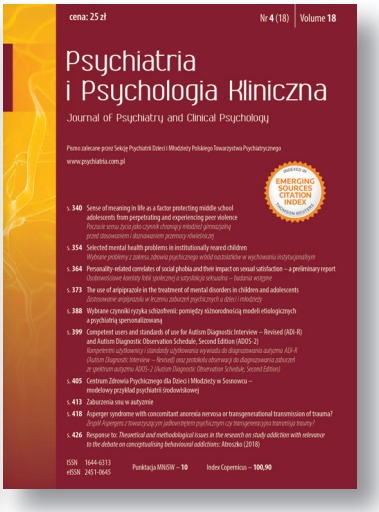
Czasopismo adresowane do **lekarzy pediatrów i lekarzy medycyny rodzinnej** – profesjonalistów zainteresowanych najnowszymi doniesieniami naukowymi, przygotowywane na najwyższym edytorskim, graficznym i redakcyjnym poziomie.



Kwartalnik o niekwestionowanej renomie na rynku polskich czasopism **z zakresu neurologii**, współtworzony przez znamienitych Autorów – uznanych profesorów, ale także młodych, świetnie rokujących adeptów medycyny.

Jedyny periodyk w Polsce poświęcony kompleksowemu **leczeniu chorych na nowotwory złośliwe narządów płciowych kobiecych**, oficjalny organ Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej.

Dwujęzyczny naukowy organ Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego, promujący **ultrasonografię** w środowisku lekarzy różnych specjalności.



Czasopismo naukowe o profilu ogólnopsychiatrycznym, publikujące zarówno prace kliniczne, dotyczące diagnostyki i leczenia zaburzeń psychicznych, jak i prace przedstawiające badania translacyjne oraz z pogranicza psychiatrii i innych dziedzin, takich jak neurologia, geriatria, pediatria, kardiologia czy diabetologia.

Publikacje:
Marcin Mruwczyński
Tel.: 501 235 577
E-mail: marcin.mruwczynski@medical.pl

Reklama:
Elżbieta Tkaczyk-Iwanicka
Tel.: 501 507 044
E-mail: elzbieta.tkaczyk@medical.pl

Prenumerata:
Irena Pachecka
Tel.: 501 235 588
E-mail: irena.pachecka@medical.pl

REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC
INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

„Current Gynecologic Oncology" jest recenzowanym międzynarodowym czasopismem naukowym, publikującym prace oryginalne, poglądowe i kazuistyczne stanowiące istotny wkład w rozwój ginekologii, onkologii i endokrynologii.
„Current Gynecologic Oncology" publikuje też aktualne informacje o pracach towarzystw medycznych, w tym Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (którego **„Current Gynecologic Oncology"** jest oficjalnym organem) oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy, a także komentarze redakcyjne – dotyczące konkretnych artykułów, doniesienia wstępne (*short communications*), doniesienia i materiały z kongresów międzynarodowych, listy do redakcji, informacje o nowych produktach medycznych, streszczenia i omówienia artykułów publikowanych w innych czasopismach naukowych, przeglądy książek i innych publikacji.
Czasopismo jest kwartalnikiem wydawanym w języku polskim i angielskim.
Regulamin ogłaszania prac w **„Current Gynecologic Oncology"** znajduje się także na stronie internetowej czasopisma www.ginekologia.com.pl, w zakładce **Regulamin ogłaszania prac**.

Przygotowanie prac oryginalnych, poglądowych i opisów przypadków
Prace przesyłane do **„Current Gynecologic Oncology"** należy przygotować w programie MS Word, stosując czcionkę 12 punktów (np. Arial, Times New Roman) i podwójny odstęp między wierszami.
Objętość publikacji nie powinna przekraczać 20–25 stron maszynopisu.
Miary i miana należy stosować zgodnie z międzynarodowym systemem jednostek miar (SI).
Skróty należy wyjaśniać przy pierwszym ich użyciu w tekście. Nie można zamieszczać skrótów w streszczeniu.
Nie należy umieszczać rycin i tabel w tekście pracy, a jedynie zaznaczyć w artykule ich docelową lokalizację, dla przykładu: (ryc. 1), (tab. 1). Spis rycin należy przygotować na oddzielnej stronie (po spisie piśmiennictwa), a tabele umieścić na końcu pracy, za spisem rycin, każdą na oddzielnej stronie. Numer arabski tabeli i jej tytuł znajdują się powyżej tabeli. Pod tabelą, w stopce, należy zamieścić wyjaśnienie użytych skrótów. Akceptowane do druku będą jedynie wysokiej jakości ryciny, tj. w formacie *.eps, *.ai, *.tif, *.bmp lub *.jpg, o rozdzielczości 300 dpi, szerokości 8 cm (kolumna) lub 16 cm (dwie kolumny). Zdjęcia kolorowe należy wykonać w CMYK, wykresy w programach Word, Power Point lub Excel. Nie należy stosować napisów na zdjęciach, a jedynie oznaczenia symboliczne, np. strzałki, krzyżyki, groty, które muszą być dostatecznie duże i czytelne. Ich wyjaśnienia należy zamieścić w podpisie ryciny.
W przypadku złożenia do redakcji rycin opublikowanych w innym czasopiśmie wymagana jest pisemna zgoda właściciela praw autorskich na ich ponowne wykorzystanie.
Autorzy są zobowiązani dołączyć do artykułu list przewodni, w którym pierwszy Autor w imieniu Współautorów oświadcza, iż praca nie została równocześnie złożona lub jej istotna część nie została opublikowana w innym czasopiśmie. Wzór dokumentu w wersji PDF znajduje się na stronie www.ginekologia.com.pl. Po podpisaniu należy go zeskanować i przesłać jako załącznik mailem.

Oświadczenie o przestrzeganiu praw ludzi i zwierząt
Wszystkie badania eksperymentalne z udziałem osób lub na zwierzętach wymagają zgody komisji bioetycznej (w odniesieniu do badań medycznych z udziałem ludzi Autorów obowiązują zasady zawarte w Deklaracji Helsińskiej, a w odniesieniu do doświadczeń na zwierzętach – wytyczne *Interdisciplinary Principles and Guidelines for the Use of Animals in Research, Testing, and Education*, wydane przez New York Academy of Sciences – Ad Hoc Committee on Animal Research). Zdanie nt. uzyskania zgody komisji biotycznej i jej numer należy zamieścić w podrozdziale Materiał i metoda.

"Current Gynecologic Oncology" is a peer-reviewed international medical journal that publishes original papers, reviews and case reports thus contributing to the development of gynecology, oncology and endocrinology.
"Current Gynecologic Oncology" also publishes updated information about the works of medical societies, including the Polish Gynecological Oncology Society (Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej), of which **"Current Gynecologic Oncology"** is an official journal, and the Polish Society of Colposcopy and Uterine Cervical Pathology (Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy), as well as editorial commentaries concerning given articles, short communications, reports and materials from international congresses, letters to the editors, information about new medicinal products, abstracts and discussions of articles published in other scientific journals, book reviews and other publications.
The journal a quarterly released in Polish and English versions.
The guidelines on submitting papers for publication in the **"Current Gynecologic Oncology"** are also available on the website of the journal at www.ginekologia.com.pl, by entering the tab **Instructions for Authors**.

Preparation of original papers, reviews and case reports
The manuscripts submitted for publication in the **"Current Gynecologic Oncology"** should be prepared in the MS Word program using font 12 (e.g. Arial, Times New Roman) and double-spaced.
The volume of a paper should not exceed 20–25 standard typewritten pages.
Measures and denominations should conform to the international system of units (SI).
All abbreviations and acronyms should be explained at their first use in the text. No acronyms are allowed in abstracts.
Figures and tables should not be included in the text, but their ultimate location should be indicated, e.g. (Fig. 1), (Tab. 1). A figure legend should be presented on a separate page (beneath the references) and the tables should be placed at the end of the paper, after the figure legend, each table on a separate page. The number (using Arabic numerals) and title of the table should be placed above that table. All acronyms used should be explained under the table as footnotes. Only high-quality figures are accepted for printing, i.e. in the *.eps, *.ai, *tif, *.bmp or *.jpg formats with the resolution of 300 dpi and 8 or 16 cm wide (respectively for single or double columns). Color photos should be prepared in CMYK mode and graphs – in Word, Power Point or Excel programs. No inscriptions on the photos should be made; only symbolic markings are acceptable, such as arrows, crosses or arrowheads, which must be sufficiently large and legible. Their explanations should be included in the figure description.
In the case of submitting the figures already published in another journal, a written consent of the copyright owner is required for their repeated use.
The authors are obliged to attach a Cover letter to their papers, where the first author on behalf of all co-authors declares that the manuscript has not been concurrently submitted for publication in a different periodical and that no significant part of it has ever been published in another journal. The PDF template of the document is available at www.ginekologia.com.pl. After signing, it should be scanned and sent as an attachment by e-mail.

Statement of Human and Animal Rights
All experimental studies involving human subjects or animals require an approval of the local ethics committee (with respect to medical studies involving humans, authors shall conform to the principles included in the Declaration of Helsinki and with respect to experiments on animals – to the guidelines included in the *Interdisciplinary Principles and Guidelines for the Use of Animals in Research, Testing and Education*, issued by the New York Academy of Sciences – Ad Hoc Committee on Animal Research). A statement of the fact that the approval of the ethics committee has been obtained and its number should be included in the Material and Methods section.

Świadoma zgoda na udział w badaniu
W przypadku badań z udziałem osób konieczna jest ich pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu. Zdanie stwierdzające, iż pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu, należy zamieścić w podrozdziale Materiał i metoda, zgodnie z zasadami World Medical Association – Deklaracją Helsińską.
W tekście pracy i w materiale ilustracyjnym (ryciny, tabele) nie wolno używać nazwisk, inicjałów, numerów historii choroby ani żadnych danych, które umożliwiałyby identyfikację pacjenta.

Deklaracja dotycząca konfliktu interesów
W przypadku istnienia konfliktu interesów* w Liście przewodnim należy także wyjaśnić źródło finansowania pracy (np. numer i tytuł grantu). Informacje o konflikcie interesów oraz podziękowania należy zamieścić na końcu artykułu, bezpośrednio przed spisem piśmiennictwa. W przypadku braku konfliktu interesów należy zawrzeć w pracy zdanie: *Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji* (przykład).

Układ prac
Strona tytułowa – pierwsza strona publikacji – zawiera tytuł pracy, pełne imiona i nazwiska Autorów, ich miejsca pracy, w tym nazwę ośrodka, miasto i kraj. Kolejne cyfry arabskie umieszczone po nazwisku jako przypis górny wskazują afiliację, np. Agata Kowalska[1], Justyna Nowak[2]:
[1] Klinika Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet…
[2] Zakład Diagnostyki Obrazowej, Szpital…
Poniżej afiliacji należy zamieścić **Adres do korespondencji**, zawierający pełne dane osoby upoważnionej do korespondencji wraz z imieniem i nazwiskiem, adresem pocztowym, elektronicznym i numerem telefonu.
Streszczenie – druga strona publikacji – powinno zawierać: w pracy oryginalnej i poglądowej minimum 200, a maksimum 250 słów, w opisie przypadku i doniesieniu wstępnym minimum 100, a maksimum 150 słów. Układ streszczenia pracy oryginalnej i doniesienia wstępnego: cel, materiał i metoda, wyniki, wnioski. W przypadku pozostałych rodzajów publikacji taki układ nie obowiązuje. W streszczeniu opisu przypadku oprócz celu i krótkiego opisu historii choroby należy zawrzeć konkluzję – informację o znaczeniu klinicznym prezentowanego przypadku. W streszczeniu nie stosuje się skrótów.
Poniżej streszczenia należy zamieścić 3–5 słów kluczowych, opierając się na katalogu Index Medicus – Medical Subject Headings (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
Wstęp – opis dotychczasowej wiedzy na dany temat, który kończy przedstawienie celu pracy.
Materiał i metoda – opis badanej grupy pacjentów, aparatury, jakiej użyto do wykonania badania, oraz zastosowanej metody statystycznej. W tym podrozdziale należy zaznaczyć, iż uzyskano pisemną zgodę pacjentów na przeprowadzenie badania oraz – w przypadku badań eksperymentalnych – zgodę komisji bioetycznej.
Wyniki – przedstawione w sposób zwięzły, najlepiej w formie tabel lub diagramów.
Omówienie – interpretacja własnych wyników w konfrontacji z doniesieniami w literaturze.
Wnioski – sformułowane przejrzyście, w formie jednego lub kilku zdań.
Informacja o konflikcie interesów – zdanie dotyczące źródła finansowania lub informacja o braku konfliktu.
Podziękowania – dla osób, które przyczyniły się do powstania publikacji.
Spis piśmiennictwa – spis prac cytowanych w publikacji, uporządkowanych według kolejności cytowań. Jako odnośniki należy stosować cyfry arabskie, umieszczone w półkolistych nawiasach, bez spacji między przecinkiem a kolejnym numerem. W pracach oryginalnych i poglądowych można się powoływać maksymalnie na 30 pozycji piśmiennictwa, w opisach przypadków i doniesieniach wstępnych – na 15 pozycji. Skróty nazw czasopism muszą być zgodne z Index Medicus.

* Konflikt interesów występuje w sytuacji, gdy przynajmniej jeden z Autorów artykułu ma powiązania, np. finansowe, z instytucjami (poprzez inwestycje, zatrudnienie, doradztwo, honoraria itp.), które mogą mieć wpływ na jego niezależność i obiektywizm. W przypadku opracowań zawierających ocenę produktów częściowo lub całkowicie sponsorowanych przez firmy komercyjne Autorzy są zobowiązani ujawnić ten fakt w Liście przewodnim.

Statement of Informed Consent
In the case of studies involving human subjects, their written, informed consent to the participation in the trial is necessary. A statement that such a consent has been obtained should be included in the Material and Methods section, according to the principles issued by the World Medical Association – the Declaration of Helsinki.
It is prohibited to use patients' names, initials, case history numbers or any other information that would enable the identification of the patient both in the actual text of the paper and in the illustrative material (figures, tables).

Conflict of Interest Statement
If there is a conflict of interest*, the source of financing the study (e.g. number and title of a grant) should be disclosed in the Cover letter. At the end of the paper (i.e. directly before the References), the authors should include information concerning a possible conflict of interest and acknowledgements. If no conflict of interest exists, the authors should include the following statement: *The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication* (an example).

Layout of manuscripts
Title page is the first page of a manuscript – it contains the title, full first and last names of all authors, their affiliations, i.e. full names of institutions, cities and countries. Consecutive Arabic numerals placed after last names as superscripts indicate the affiliated institution, e.g. Agata Kowalska[1], Justyna Nowak[2]:
[1] Department of Gynecologic Oncology, University...
[2] Department of Imaging Diagnostics, Hospital...
The **address for correspondence** should be provided below affiliation data and should include complete details of a contact person, i.e. first and last names, postal address, electronic address and phone number.
Abstract – the second page of a manuscript. It should contain: for original papers and reviews between 200 and 250 words, for case reports and short communications between 100 and 150 words. The structure of the abstract of an original paper and short communication is as follows: Aim of the Study, Material and Methods, Results, Conclusions. Other types of papers do not require structured abstracts. In the abstract to a case report, apart from the aim and brief description of the disease history, conclusions should be mentioned as well – i.e. information concerning clinical relevance of the presented case. Acronyms and abbreviations are not allowed in abstracts.
Below the abstract, 3–5 key words should be provided based on the Index Medicus – Medical Subject Headings (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
Introduction – description of the current knowledge concerning a particular subject which is concluded with the aim of the paper.
Material and Methods – description of a group of patients included in the study, equipment used and statistical methods implemented. In this section, a note should be added stating that the patients' written consent to participation in the study has been obtained and – in the case of experimental studies – the approval has been granted by the local ethics committee.
Results – should be presented in a clear and concise way, preferably in the form of tables or diagrams.
Discussion – interpretation of own results and their confrontation with literature reports.
Conclusions – presented clearly, in the form of one or a few sentences.
Information about the conflict of interest – a statement concerning the source of financing or information about the lack of such a conflict.
Acknowledgements – thanks to persons who contributed to the creation of the paper.
References – list of publications quoted in the paper, presented in the order of appearance. Arabic numerals placed in semicircular parentheses, without spaces between the coma and the following number should be used as reference marks. In original and review papers, at most 30 other publications may be referred

* Conflict of interest exists when at least one of authors is connected, e.g. financially (by investments, employment, counseling, royalties etc.) with the institutions which might have an influence on his/her independence and objectivity. If a paper assesses particular products that are partially or entirely sponsored by commercial companies, the authors are obliged to disclose this fact in the Cover letter.

Jeżeli cytowana praca ma nie więcej niż trzech Autorów, należy wyszczególnić wszystkich. W przypadku większej liczby Autorów wystarczy podać nazwiska pierwszych trzech i dopisek *et al.* Prosimy o przestrzeganie znaków interpunkcji, tj. kropek, dwukropków, spacji itp.
Przykłady cytowań:
- artykuł:
  1. Pereira J, Phan T: Management of bleeding in patients with advanced cancer. Oncologist 2004; 9: 561–570.
  2. Nyholt DR, Low SK, Anderson CA *et al.*: Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. Nat Genet 2012; 44: 1355–1359.
- prace opublikowane jedynie z numerem DOI:
  Ingersoll SB, Ahmad S, McGann HC *et al.*: Cellular therapy in combination with cytokines improves survival in a xenograft mouse model of ovarian cancer. Mol Cell Biochem 2015. DOI: 10.1007/s11010-015-2475-2.
- książka:
  Eskander RN, Bristow RE (eds.): Gynecologic Oncology: A Pocketbook. Springer, New York 2015.
- rozdział w książce:
  Cárdenes HR, Schilder JM, Roth LM: Vagina. In: Barakat RR, Markman M, Randall ME (eds.): Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 5th ed., Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009: 591–622.

Spis rycin – zamieszczony za spisem piśmiennictwa, na kolejnej stronie, z użyciem numeracji arabskiej.
Tabele – każda na oddzielnej stronie, w nagłówku numer tabeli i jej tytuł, pod tabelą w formie przypisów wyjaśnienia skrótów zastosowanych w tabeli.

Przesyłanie prac do Redakcji
Prace są publikowane w **„Current Gynecologic Oncology"** w języku polskim i angielskim. Do Redakcji należy przesłać pracę w jednym z tych języków lub w obu, pod warunkiem że praca została przetłumaczona profesjonalnie. Pracę wraz z załącznikami należy przesłać pocztą elektroniczną na adres: redakcja@ginekologia.com.pl, załączając następujące załączniki:
1. Strona tytułowa (z danymi Autorów oraz adresem do korespondencji).
2. Artykuł (streszczenie, słowa kluczowe, tekst pracy, spis rycin i tabel).
3. Ryciny – każdą oddzielnie, zapisane w oddzielnych plikach, np. Ryc.1.tif.
4. List przewodni, do pobrania na stronie www.ginekologia.com.pl.

Procedura recenzowania
Procedura recenzowania artykułów w czasopiśmie opiera się na zaleceniach Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego opublikowanych w dokumencie *Dobre praktyki w procedurach recenzyjnych w nauce*.
Prace zgłaszane do publikacji w **„Current Gynecologic Oncology"** są oceniane pod względem formalnym i merytorycznym. Zakłada się, że wszyscy Współautorzy zgadzają się na publikację zgłoszonej pracy i że podpis Autora odpowiedzialnego za korespondencję potwierdza zgodę pozostałych Współautorów.
Prace zgłoszone do publikacji są najpierw oceniane pod względem formalnym przez Redaktora Prowadzącego. Prace niepełne albo niespełniające wymogów są odsyłane do Autorów z prośbą o ich poprawienie. Prace spełniające wymogi formalne podlegają dalszej ocenie. Każda praca jest rejestrowana pod konkretnym numerem, a następnie przesyłana do oceny dwóm niezależnym Recenzentom – uznanym specjalistom w dziedzinie, której dotyczy artykuł, spoza jednostki, w której afiliowani są Autorzy artykułu, niepozostającym z nimi w konflikcie interesów (podległość zawodowa, pokrewieństwo, bezpośrednia współpraca naukowa w ciągu ostatnich dwóch lat poprzedzających przygotowanie recenzji). Redakcja **„Current Gynecologic Oncology"** stosuje model recenzji typu *double-blind review*, tzn. Autorom nie są ujawniane nazwiska Recenzentów i odwrotnie – Recenzenci nie znają tożsamości Autorów i pozostałych Recenzentów. Niemniej w trosce o jawność i transparentność procedury redakcja w ostatnim numerze w danym roku kalendarzowym, a także na stronie internetowej czasopisma publikuje listę wszystkich Recenzentów oceniających prace w minionym roku kalendarzowym. Proces recenzowania trwa 2 tygodnie. Recenzenci przedstawiają merytoryczne uzasadnienie oceny pracy i wyrażają

to; in case reports and short communications – up to 15 papers. Abbreviations of the names of other journals must conform to the Index Medicus. If the quoted paper has no more than three co-authors, they should all be listed. If there are more co-authors, the first three should be listed, followed by *et al.* Please observe punctuation marks, i.e. full stops, colons, spaces, etc.
Example references:
- articles:
  1. Pereira J, Phan T: Management of bleeding in patients with advanced cancer. Oncologist 2004; 9: 561–570.
  2. Nyholt DR, Low SK, Anderson CA *et al.*: Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. Nat Genet 2012; 44: 1355–1359.
- papers published with a DOI number only:
  Ingersoll SB, Ahmad S, McGann HC *et al.*: Cellular therapy in combination with cytokines improves survival in a xenograft mouse model of ovarian cancer. Mol Cell Biochem 2015. DOI: 10.1007/s11010-015-2475-2.
- books:
  Eskander RN, Bristow RE (eds.): Gynecologic Oncology: A Pocketbook. Springer, New York 2015.
- chapters in books:
  Cárdenes HR, Schilder JM, Roth LM: Vagina. In: Barakat RR, Markman M, Randall ME (eds.): Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 5th ed., Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009: 591–622.

List of Figures should be placed on a separate page beneath the references using Arabic numerals.
Tables – each on a separate page. The heading should contain the number and title of the table. The abbreviations and acronyms used should be explained below the table as footnotes.

Delivering the manuscripts
The papers in **"Current Gynecologic Oncology"** are published in Polish and English versions. Manuscripts may be sent to the Editorial Office in one or both languages, on the condition that the translation is a professional one. The manuscripts with all their attachments should be sent via e-mail to the address: redakcja@ginekologia.com.pl.
The following should be enclosed:
1. Title page (with details concerning co-authors and address for correspondence).
2. Manuscript (abstract, key words, main text, list of figures and tables).
3. Figures – each as a separate file, e.g. Fig.1.tif.
4. Cover letter to be downloaded from www.ginekologia.com.pl.

Peer-review procedure
The review procedure conforms to the recommendations of the Ministry of Science and Higher Education published in the document *Good practice in peer-review procedures in science*.
The manuscripts submitted for publication in the **"Current Gynecologic Oncology"** are evaluated in terms of their content and formal requirements. It is assumed that all co-authors agree for the publication of the submitted paper and that the signature of the author responsible for correspondence confirms the consent of all others.
The manuscripts submitted for publication are first assessed with respect to their formal requirements by the Managing Editor. Incomplete papers or those that do not fulfill the above-listed requirements are sent back to their authors for correction. The papers that fulfill all formal requirements undergo further evaluation. Each manuscript is registered under a specific number and sent for review to two independent reviewers – recognized experts in the field the paper relates to who are not affiliated with the authors' institutions and have no conflict of interest with the authors (kinship, professional dependency or direct scientific cooperation over the period of two years preceding the peer-review). The Editorial Board of **"Current Gynecologic Oncology"** uses the "double-blind review" model, i.e. the identity of the reviewers is not revealed to the authors and vice versa – the reviewers do not know the identity of the authors and the remaining reviewers. Nevertheless, for the sake of transparency and clearness of the procedure, in the first issue of the quarterly in a given year and on its web site, the Editorial Board publishes a list of all reviewers that evaluated the manuscripts in the previous year. The peer-review procedure lasts 2 weeks.

jednoznaczną opinię na jej temat, wybierając jedną z poniższych możliwości:
- praca nadaje się do druku bez dokonywania poprawek;
- praca nadaje się do druku po dokonaniu niewielkich poprawek według wskazówek Recenzenta, bez konieczności ponownej recenzji;
- praca nadaje się do druku po jej przeredagowaniu zgodnie z uwagami Recenzenta i po ponownej recenzji pracy;
- praca nie nadaje się do druku.

Po uzyskaniu pozytywnej opinii Recenzentów artykuł zostaje skierowany do druku. W przypadku rozbieżności w ocenie Redaktor Naczelny prosi o opinię trzeciego Recenzenta. Cały cykl redakcyjny nie przekracza 3 miesięcy.

Rzetelność naukowa

Redakcja **„Current Gynecologic Oncology"** zwraca uwagę, że dowodem etycznej postawy pracownika naukowego oraz najwyższych standardów redakcyjnych jest jawność informacji o podmiotach przyczyniających się do powstania publikacji (wkład merytoryczny, rzeczowy, finansowy etc.), co jest przejawem nie tylko dobrych obyczajów, ale także społecznej odpowiedzialności. Przypominamy, że Autorzy publikacji są zobowiązani prezentować rezultaty swojej pracy w sposób przejrzysty, rzetelny i uczciwy. Szczególnymi przejawami nierzetelności są tzw. *ghostwriting* oraz *guest authorship*:
- ze zjawiskiem *ghostwritingu* mamy do czynienia wówczas, gdy Autorzy pracy nie ujawnili osoby, która wniosła istotny wkład w powstanie publikacji – nie została ona wymieniona jako jeden z Autorów lub w podziękowaniach zamieszczonych w publikacji;
- nieetyczna postawa *guest authorship* dotyczy sytuacji, gdy udział Autora jest znikomy lub w ogóle nie miał miejsca, a mimo to jest on Współautorem publikacji.

Redakcja oświadcza, że Autorzy publikacji ponoszą za nią pełną odpowiedzialność, a wszelkie wykryte przypadki nierzetelności będą ujawniane. W dokumencie List przewodni dołączanym do pracy Autorzy są proszeni o ujawnienie wkładu w powstanie publikacji, przy czym główną odpowiedzialność ponosi Autor zgłaszający manuskrypt.

Prawa autorskie

„Current Gynecologic Oncology" jest czasopismem otwartym (*open journal*), dostępnym w postaci elektronicznej – m.in. na stronie czasopisma www.ginekologia.com.pl – bez opłat i innych barier na licencji Creative Commons Uznanie autorstwa – Użycie niekomercyjne – Bez utworów zależnych (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) – CC BY-NC-ND (pewne prawa zastrzeżone na rzecz wydawcy i autorów). Licencja ta zezwala na rozpowszechnianie, przedstawianie i wykonywanie utworu jedynie w celach niekomercyjnych oraz pod warunkiem zachowania go w oryginalnej postaci (nietworzenia utworów zależnych). Autorzy zachowują prawa autorskie do swoich utworów bez żadnych innych ograniczeń. Decydując się na publikację artykułu w **„Current Gynecologic Oncology"**, autor wyraża zgodę na udostępnienie na powyższych zasadach oraz gwarantuje, że artykuł nie narusza praw osób trzecich.

The reviewers are obliged to provide a content-related justification for their evaluation of the submitted paper and express unambiguous opinion by selecting one of the following options:
- the paper is ready for publication without any corrections;
- the paper can be published after minor corrections have been introduced in accordance with the reviewer's recommendations, without the need for a repeated review;
- the paper can be published after its correction in accordance with the reviewer's comments and after a repeated review;
- the paper should not be published.

Upon obtaining a positive opinion of both reviewers, the manuscript is accepted for printing. In the case of divergent opinions, the Editor-in-Chief requests the opinion of the third reviewer. The entire editorial process does not exceed 3 months.

Scientific reliability

The Editorial Board of the **"Current Gynecologic Oncology"** draws attention to the fact that the transparency and availability of information on the persons that have contributed to the creation of a paper (content-related, material, financial contribution etc.) constitutes the evidence of the researcher's ethical attitude and of the highest editorial standards. Not only does it reflect good practice, but also is a manifestation of social responsibility. We remind that the authors of publications are obliged to present the results of their studies in a transparent, reliable and honest way. Particular forms of scientific dishonesty are ghostwriting and guest authorship:
- the phenomenon of ghostwriting occurs, when the authors of a paper do not reveal the name of the person who significantly contributed to the creation of that paper – the name is not mentioned either as a co-author or in the Acknowledgements section;
- the unethical instance of guest authorship is a situation, when the contribution of one of the authors is negligible or none, but they are still listed as the co-authors of the publication.

The Editorial Board declares that the authors of the published papers assume full responsibility for their publications and all detected cases of dishonesty will be disclosed. In the Cover letter attached to the manuscript, the authors are asked to reveal their actual contribution to the submitted article, whereby the author who submits the manuscript assumes the major responsibility.

Copyright

"Current Gynecologic Oncology" is an open journal, available online on, among others, www.ginekologia.com.pl. It can be accessed free of charge and with no other barriers on the basis of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) – CC-BY-NC-ND (certain rights reserved for the publisher and authors). The license allows for redistribution, presentation and preparation of the material for non-commercial purposes only, as long as it remains in its original form (without creating derivative works). The journal allows the author(s) to hold the copyright and retain publishing rights without restrictions. When deciding to publish an article in **"Current Gynecologic Oncology"**, the author consents to its redistribution on the aforementioned terms and guarantees that the article does not infringe the rights of the third party.